การประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหัก

โดย
นางสาวสาวิณี โชคเฉลิมวงศ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร แผน ก แบบ ก 2 ปริญญามหาบัณฑิต
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร
ปีการศึกษา 2560
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

การประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหัก

โดย
นางสาวสาวิณี โชคเฉลิมวงศ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร แผน ก แบบ ก 2 ปริญญามหาบัณฑิต
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร
ปีการศึกษา 2560
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ECONOMIC EVALUATION OF DRUG TREATMENT FOR FRACTURE PREVENTION IN THAI POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS WOMEN WITHOUT FRACTURE HISTORY.

By

MISS Sawinee CHOKCHALERMWONG

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for Master of Pharmacy (SOCIAL AND ADMINISTRATIVE PHARMACY)

Graduate School, Silpakorn University

Academic Year 2017

Copyright of Graduate School, Silpakorn University

หัวข้อ	การประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหัก
โดย	สาวิณี โชคเฉลิมวงศ์
สาขาวิชา	เภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร แผน ก แบบ ก 2 ปริญญามหาบัณฑิต
อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนวย

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร.จุไรรัตน์ นันทานิช)

พิจารณาเห็นชอบโดย

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ณัฏฐิญา ค้าผล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนวย)

..... ผู้ทรงคุณวุฒิภายใน
(เภสัชกรหญิง อาจารย์ ดร. วารณี บุญช่วยเหลือ)

..... ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอก
(รองศาสตราจารย์ อุษา ฉายเกล็ดแก้ว)

57362203 : เภสัชศาสตร์สังคมและการบริหาร แผน ก แบบ ก 2 ปริญญามหาบัณฑิต
คำสำคัญ : โรคกระดูกพรุน, ต้นทุนอรรถประโยชน์, อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม

นางสาว สาวิณี โชคเฉลิมวงศ์: การประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหัก อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนวย

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหักโดยพิจารณาถึงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาร่วมด้วยและประเมินผลกระทบด้านงบประมาณจากการใช้ยาระยะเวลา 5 ปีเพื่อเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจเชิงนโยบายในประเทศไทย วิธีการศึกษา วิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์โดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่เรียกว่า แบบจำลองมาร์คอฟ กำหนดกรอบเวลาตลอดชีวิตหรือจนอายุถึง 100 ปี การเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพระยะเวลา 1 ปี มุมมองทางสังคม ในผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหัก การให้ยารักษาเพื่อป้องกันกระดูกหัก 4 ทางเลือกได้แก่ bisphosphonates ชนิดรับประทาน (alendronate, risedronate), raloxifene, strontium ranelate และ denosumab เป็นระยะเวลา 5 ปี เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามปกติ (usual care) โดยทั้ง 2 กลุ่มได้รับแคลเซียมและวิตามินดี วัดผลลัพธ์เป็นอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio; ICER) หากต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น 1 ปี ต่ำกว่าความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาท ซึ่งเท่ากับ 1 เท่าของรายได้ประชาชาติ (Gross National Income; GNI) ถือว่ายาทางเลือกนั้นมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ผลการศึกษา ยา bisphosphonates มีความคุ้มค่าเมื่อเริ่มให้ยาที่อายุ 65 ปีขึ้นไปและ BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ให้ค่า ICER เท่ากับ 140,770 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น 1 ปี ยาที่มีความคุ้มค่ารองลงมาคือ denosumab และ raloxifene ตามลำดับ ส่วนยา strontium ranelate มีต้นทุนที่สูงกว่าและประสิทธิผลด้อยกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์เพียงเล็กน้อย การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณค่ายา bisphosphonates ในระยะเวลา 5 ปี มุมมองของผู้จ่ายเงิน ที่ราคาเฉลี่ย ณ ปัจจุบันเม็ดละ 202 บาท ในประชากรอายุ 65 ปีขึ้นไป BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 คิดเป็นประชากร 1,348,309 คนต่อปี คิดเป็นภาระงบประมาณปีละ 13,694 ล้านบาท สรุปผล การให้ยา bisphosphonates มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ แต่ด้วยงบประมาณที่สูงมาก การต่อรองราคายา การเริ่มให้ยาในผู้ป่วยที่อายุมากขึ้น และการให้ยาในผู้ที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักสูงจึงมีความสำคัญเพื่อนำมาประกอบการพิจารณาของอนุกรรมการบัญชียาหลักแห่งชาติ

57362203 : Major (SOCIAL AND ADMINISTRATIVE PHARMACY)
Keyword : OSTEOPOROSIS, COST-UTILITY, ICER

MISS SAWINEE CHOKCHALERMWONG : ECONOMIC EVALUATION OF DRUG TREATMENT FOR FRACTURE PREVENTION IN THAI POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS WOMEN WITHOUT FRACTURE HISTORY. THESIS ADVISOR : ASSISTANT PROFESSOR SURASIT LOCHID-AMNUAY, Ph.D.

Purpose: To evaluate the cost-utility of drug treatment for fracture prevention in Thai postmenopausal women with osteoporosis without fracture history, including adverse events from drugs, and assess the budget impact over 5 years in order to provide supporting information for decision makers to conduct reimbursement policies in Thailand. Methods: Cost-utility was assessed using a Markov model. Cycle length was set at 1 year and followed a lifetime horizon and societal perspective. The drug treatment to prevent osteoporotic fracture consisted of 4 alternatives: oral bisphosphonates (alendronate and risedronate), raloxifene, strontium ranelate and denosumab for 5 years, compared with usual care. The results showed as the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). The willingness to pay threshold was set at 160,000 Thai baht (THB) per quality-adjusted life year (QALY) that equal 1 Gross National Income (GNI). Results: Bisphosphonates was cost-effective from the age of 65 years with a BMD T-score ≤ -2.5. ICER was 140,770 THB per QALY. The next most cost-effective drugs were denosumab and raloxifene respectively, however strontium ranelate demonstrated higher cost and lower QALYs than its comparator. The budget impact of bisphosphonates treatment was measured over 5 years in women from the age of 65 representing a population of 1,348,309 people per annum, resulting in a burden on the budget of 13,694 million THB per annum at current average drug price 202 THB per tablet. Conclusion: Bisphosphonates are cost-effective for osteoporotic fracture prevention in women without fracture history but have an enormous budget impact. Negotiated drug prices, starting treatment at older age and clinical risk factors should be considered for the Subcommittee, Development of the National List of Essential Medicines (NLEM).

กิตติกรรมประกาศ

การประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหัก ได้รับทุนสนับสนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุขและทุนอุดหนุนการทำวิทยานิพนธ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร จึงทำให้เกิดโครงการวิทยานิพนธ์นี้ ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณผู้เกี่ยวข้องในหน่วยงานดังกล่าวทุกท่านที่ให้การสนับสนุนประสานงานในทุก ๆ ด้านจนกระทั่งการศึกษาในครั้งนี้สำเร็จลงด้วยดี

ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนวย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และ ผศ.ดร.ณัฏฐิญา ค้าผล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ได้กรุณาให้โอกาส ให้คำแนะนำ ให้กำลังใจ ช่วยเหลือ ตลอดจนแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ในการทำวิทยานิพนธ์จนสำเร็จลงได้อย่างสมบูรณ์ ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณ ศ.นพ.บุญส่ง องค์พิพัฒนกุล แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านกระดูกและข้อ ที่ให้ข้อมูลด้านโรคกระดูกพรุน การระบาดของโรคกระดูกพรุนในประเทศไทยและช่วยตอบคำถาม ข้อสงสัยที่จำเป็นต้องใช้ในแบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์และการคำนวณงบประมาณ ศ.นพ.นิมิต เตชไกรชนะ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสูตินรีเวชและในด้านหญิงวัยหมดประจำเดือน และ พ.อ.รศ.นพ.ทวี ทรงพัฒนาศิลป์ แพทย์ผู้เชียวชาญด้านกระดูกและข้อ ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการพัฒนาขอบเขตการวิจัยและให้ข้อมูลทางด้านคลินิกและการประมาณการจำนวนประชากรเป้าหมายเพื่อให้ได้รับยาในการรักษา รวมถึงข้อเสนอแนะและข้อคิดเห็น ขอขอบคุณ ภญ.ปฤษฐพร กิ่งแก้ว และ ผศ.ภญ.ดร.ธนนรรจ์ รัตนโชติพานิช ที่ให้ข้อมูลการวิจัยก่อนหน้าและข้อเสนอแนะ ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อผู้วิจัยอย่างยิ่ง ขอขอบคุณคณะทำงานของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) และคณะทำงานของสำนักงานสารสนเทศบริการสุขภาพ (สกส.) ที่ให้ข้อมูลต้นทุนการรักษากระดูกหัก ต้นทุนรักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาและจำนวนผู้ป่วย และช่วยเหลือในการแปลผลข้อมูลเป็นอย่างดี

สุดท้ายขอกราบขอบพระคุณแม่ รวมถึงทุกคนในครอบครัวที่เป็นกำลังใจ และให้การสนับสนุนช่วยเหลือจนทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จเสร็จสิ้นลงได้ด้วยดี

สาวิณี โชคเฉลิมวงศ์

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... จ

กิตติกรรมประกาศ ..... ฉ

สารบัญ ..... ช

สารบัญตาราง ..... ฎ

สารบัญรูปภาพ ..... ฑ

บทที่ 1 บทนำ 1

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา 1

กรอบแนวคิดการวิจัย 5

ความมุ่งหมายและวัตถุประสงค์ของการวิจัย 6

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ 6

ขอบเขตของการวิจัย 6

นิยามศัพท์เฉพาะ 6

บทที่ 2 ทฤษฎีและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง 7

2.1 โรคกระดูกพรุน 7

2.1.1 ความหมายโรคกระดูกพรุน 7

2.1.2 พยาธิสรีรวิทยาและสาเหตุการเกิดโรคกระดูกพรุน 7

2.1.3 กระบวนการสร้าง สลายกระดูก (bone remodeling) 7

2.1.4 ชนิดของโรคกระดูกพรุน 9

2.1.5 ปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน 10

2.1.6 การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน 10

2.1.7 โอกาสเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก 11
2.1.8 แนวทางการตัดสินใจในการรักษา 13
American association of clinical endocrinologists medical; AACE 2008 13
National Osteoporosis Foundation; NOF 2014 13
แนวทางการรักษาในประเทศไทย 13
2.1.9 แนวทางการรักษา 15
การรักษาแบบไม่ใช้ยา 15
การรักษาแบบใช้ยา 16
2.1.10 แนวทางติดตามผลการรักษา 22
การตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูก (BMD) 22
การตรวจประเมินด้วยดัชนีชีวเคมีของกระบวนการสร้างและสลายกระดูก 22
2.2 การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ 22
2.2.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis; CUA) 23
การประเมินต้นทุน 24
การวัดอรรถประโยชน์ (utility) 24
2.2.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน 25
2.3 การคำนวณภาระงบประมาณ 26
2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 26
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย 29
3.1 แบบจำลองสถานะทางสุขภาพ 29
3.1.1 รูปแบบการศึกษา 29
3.1.2 การพัฒนาแบบจำลอง 29
3.1.3 มุมมองที่ใช้ในการวิเคราะห์ 31
3.1.4 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง 31

3.1.5 อัตราการปรับลด 32
3.1.6 กรอบการวิเคราะห์ 32
3.1.7 ประชากร 33
3.2 ระยะเวลาในการศึกษา 33
3.3 การเก็บรวบรวมข้อมูลตัวแปร 34
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล 35
3.4.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ 36
3.4.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน 36
3.4.3 การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ 37
3.5 ตัวแปรความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ 37
3.5.1 ความน่าจะเป็นในการเกิดกระดูกหัก 37
3.5.2 อัตราการเสียชีวิต 44
3.5.3 ประสิทธิภาพของยา 45
3.5.4 อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา 46
อาการไม่พึงประสงค์จากยากลุ่ม bisphosphonates 46
อาการไม่พึงประสงค์จากยา denosumab 47
อาการไม่พึงประสงค์จากยา raloxifene 48
อาการไม่พึงประสงค์จากยา strontium ranelate 48
3.5.5 ตัวแปรผลลัพธ์ทางสุขภาพ 49
3.5.6 ตัวแปรต้นทุน 50
บทที่ 4 ผลการวิจัย 54
4.1 ผลการประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยา 54
4.2 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน 55
4.3 ผลการวิเคราะห์ภาระงบประมาณ 58

บทที่ 5 สรุป อภิปราย และข้อเสนอแนะ 64
สรุปผลการวิจัย 64
การประเมินความคุ้มค่าต้นทุนอรรถประโยชน์ 64
การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน 65
ภาระงบประมาณ 66
อภิปรายผลการวิจัย 66
ข้อจำกัดของการศึกษา 69
การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในสถานที่ที่อื่น 69
ผลกระทบต่อบริการสุขภาพ 70
ช่องว่างขององค์ความรู้และงานวิจัยในอนาคต 70
ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย 71
รายการอ้างอิง 72
ภาคผนวก ก 78
ภาคผนวก ข 83
ภาคผนวก ค 89
ประวัติผู้เขียน 91

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนขององค์การอนามัยโลก 11

ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพของยาที่กระดูกตำแหน่งต่างๆ 18

ตารางที่ 3 ผลข้างเคียงของยาและข้อควรระวังในการใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุนแต่ละชนิด 18

ตารางที่ 4 ยาที่ได้รับการอนุมัติโดย U.S.FDA ในการรักษาผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน 20

ตารางที่ 5 ยาที่ใช้ในการป้องกันกระดูกหักชนิดปฐมภูมิในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนตามแนวทางของ NICE 2014 21

ตารางที่ 6 ระยะเวลาในการศึกษา 33

ตารางที่ 7 ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษาและการเก็บข้อมูล 35

ตารางที่ 8 โอกาสการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหัก 39

ตารางที่ 9 โอกาสการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่มีประวัติกระดูกหัก 39

ตารางที่ 10 โอกาสการเกิดกระดูกสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหัก 40

ตารางที่ 11 โอกาสการเกิดกระดูกสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่มีประวัติกระดูกหัก 40

ตารางที่ 12 โอกาสการเกิดกระดูกคอสะโพกหักต่อปีในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหัก 41

ตารางที่ 13 โอกาสการเกิดกระดูกคอสะโพกหักต่อปีในผู้ที่มีประวัติกระดูกหัก 41

ตารางที่ 14 โอกาสการเกิดกระดูกสำคัญหักต่อปีในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหัก 42

ตารางที่ 15 โอกาสการเกิดกระดูกสำคัญหักต่อปีในผู้ที่มีประวัติกระดูกหัก 42

ตารางที่ 16 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการเกิดกระดูกสันหลังหัก 43

ตารางที่ 17 อุบัติการณ์กระดูกสันหลังหักจากฟิล์มเอกซเรย์/ประชากร 1000 ราย 43

ตารางที่ 18 โอกาสเกิดกระดูกข้อมือหักในผู้หญิงอายุต่างๆ 43

ตารางที่ 19 อัตราการเสียชีวิตของผู้หญิงป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก 44

ตารางที่ 20 อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีกระดูกสะโพกหัก 44

ตารางที่ 21 อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีกระดูกสันหลังหัก 45

ตารางที่ 22 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (RR[95%CI]) ของยา 4 ทางเลือกในการป้องกันกระดูกหัก 46

ตารางที่ 23 อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต่อปี 48

ตารางที่ 24 ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนและค่าอรรถประโยชน์เมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา 50

ตารางที่ 25 ต้นทุนค่ายาและต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ 50

ตารางที่ 26 ค่ารักษาพยาบาลผู้ป่วยใน จำนวนคน และระยะเวลานอนโรงพยาบาลแบ่งตามสิทธิ์การรักษา 53

ตารางที่ 27 ต้นทุนรวม ประสิทธิผล และ ICER ที่อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป BMD T-score ≤ -2.5 54

ตารางที่ 28 ค่า ICER ของการให้ยา bisphosphonates แบ่งตามช่วงอายุและ BMD T-score compliance 100% 55

ตารางที่ 29 ค่า ICER ของการให้ยา bisphosphonates แบ่งตามช่วงอายุและ BMD T-score compliance 50% 55

ตารางที่ 30 คาดการณ์จำนวนผู้ประชากรโรคกระดูกพรุน 59

ตารางที่ 31 ประมาณการจำนวนประชากรเพศหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน 60

ตารางที่ 32 ภาระงบประมาณมุมมองของผู้จ่ายเงินของการรักษาโรคกระดูกพรุน ที่ราคายา bisphosphonates เม็ดละ 202 บาท (หน่วย: ล้านบาท) 60

ตารางที่ 33 ภาระงบประมาณของการรักษาโรคกระดูกพรุน ที่ราคายา bisphosphonates ลดลงร้อยละ 75 (หน่วย: ล้านบาท) 60

ตารางที่ 34 ประมาณการจำนวนประชากรเพศหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหัก > 20% 62

ตารางที่ 35 ภาระงบประมาณของการรักษาผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหัก > 20% ที่ราคายา bisphosphonates ลดลงร้อยละ (หน่วย: ล้านบาท) 63

ตารางที่ 36 ประมาณการจำนวนประชากรเพศหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและเป็นโรคกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สะโพก > 3% 63

ตารางที่ 37 ภาระงบประมาณของการรักษาผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและเป็นโรคกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหัก ≥ 3% ที่ราคา bisphosphonates ลดลงร้อยละ 75 (หน่วย: ล้านบาท)..... 63

สารบัญรูปภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย 5

ภาพที่ 2 การคำนวณค่า FRAX® จากโปรแกรมคอมพิวเตอร์ 12

ภาพที่ 3 แบบจำลองมาคอร์ฟแสดงการเปลี่ยนสถานะของสถานะสุขภาพ 31

ภาพที่ 4 กรอบการวิเคราะห์ทางเลือกในการรักษา 33

ภาพที่ 5 Cost-effectiveness plane ของยาในการป้องกันกระดูกหัก 56

ภาพที่ 6 ระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ (acceptability curve) ของการใช้ยาป้องกันกระดูกหัก 57

ภาพที่ 7 Tornado diagram แสดงผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนด้วยวิธี one way sensitivity 58

ภาพที่ 8 เปรียบเทียบต้นทุนมุมมองผู้จ่ายเงินในการให้ยา bisphosphonates และ การรักษา
ตามปกติ ระยะเวลา 5 ปี (หน่วย ล้านบาท) 61

บทที่ 1
บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่มีมวลกระดูกลดลงและโครงสร้างของกระดูกเสื่อมลงนำไปสู่ความเปราะบางของกระดูก โดยผู้ป่วยมักไม่แสดงอาการ ทำให้ขาดความตระหนักถึงอันตรายที่จะเกิดขึ้นอันเนื่องมาจากอาการแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคกระดูกพรุนคือกระดูกหัก[1] โรคกระดูกพรุนจะเพิ่มโอกาสการเกิดกระดูกหักได้ง่ายโดยเฉพาะที่ตำแหน่งกระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง และกระดูกข้อมือ[2] International Osteoporosis Foundation (IOF) คาดการณ์คนทั่วโลกป่วยเป็นโรคกระดูกพรุนถึง 200 ล้านคน[3] ประเทศญี่ปุ่นมีผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน 13 ล้านคน[4] ในประเทศไทยการศึกษาในช่วงปี พ.ศ.2554-2555 สตรีอายุ 50 ปีขึ้นไป จำนวน 750 คน พบความชุกโรคกระดูกพรุนร้อยละ 21.6 หรือคิดเป็น 1 ใน 5 โดยตรวจวัดความหนาแน่นที่กระดูกสันหลังส่วนเอวและกระดูกคอสะโพกนอกจากนี้ยังพบภาวะกระดูกบางร้อยละ 59.4 ซึ่งกลุ่มนี้จะมีโอกาสเป็นผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนในอนาคตมากกว่ากลุ่มคนทั่วไป[5] การสำรวจในหญิงไทยอายุ 40-80 ปีพบความชุกของโรคกระดูกพรุนเพิ่มสูงขึ้นตามอายุ เมื่ออายุ 70 ปีขึ้นไปจะมีความชุกของโรคกระดูกพรุนมากกว่าครึ่งหนึ่งของประชากรในวัยเดียวกันและพบในหญิงมากกว่าชาย[6] ผู้ที่มีอายุมากกว่า 50 ปีทั่วโลกจะเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนอย่างน้อย 1 ใน 3 สำหรับเพศหญิง และ 1 ใน 5 สำหรับเพศชาย ประมาณการว่าทั่วโลกจะพบการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนในทุก 3 วินาที[3] ปี ค.ศ.2005 ในสหรัฐอเมริกาข้อมูลเปรียบเทียบพบว่าอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนสูงกว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคสมองขาดเลือด (stroke) โรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (heart attack) และมะเร็งเต้านม (invasive breast cancer) ประมาณ 3 ถึง 5 เท่า และพบว่าคนที่กระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนมีจำนวน 2 ล้านครั้ง ซึ่งส่วนใหญ่พบกระดูกหักที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง กระดูกข้อมือและกระดูกสะโพกคิดเป็นร้อยละ 27, 19 และ 14 ของการหักทั้งหมดตามลำดับ นอกจากนี้เป็นการหักที่กระดูกส่วนอื่นๆ[7] ประเทศในแถบยุโรปและอเมริกาเหนืออัตรากระดูกสะโพกหักสูงกว่าแถบเอเชีย อย่างไรก็ตามอัตราค่อนข้างคงที่และลดลงจากปี ค.ศ.1995-2005 แต่อัตรากระดูกสะโพกหักกลับเพิ่มสูงขึ้นในแถบเอเชียเนื่องจากลักษณะประชากรที่เปลี่ยนแปลงไปและประชากรสูงอายุที่เพิ่มสูงขึ้น[8] ในแถบเอเชียกระดูกสะโพกหักเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ในปี ค.ศ.2000 ประมาณร้อยละ 41 ในเพศหญิงที่อายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไปและคาดการณ์ว่าในปี ค.ศ.2050 จะเพิ่มเป็นร้อยละ 59 หรือเพิ่มขึ้นถึง 7.6 เท่า[1, 3] เนื่องจากประชากรวัยสูงอายุที่เพิ่มสูงขึ้นและขาดการวินิจฉัยทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน นำไปสู่การเกิดกระดูกหักในระยะเวลาต่อมา[1] กระดูกสะโพกหักเป็นสาเหตุของการพิการและเสียชีวิตที่สูงที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆ[3] ปีค.ศ.2004-2006 ในประเทศญี่ปุ่น หญิงอายุ 35 ปีขึ้นไป มีจำนวนกระดูกสะโพกหักจำนวน 368 ครั้งต่อประชากร 100,000 คน[8] จำนวนประมาณ 130,000 คนต่อปี[4] ประเทศสิงคโปร์อัตรากระดูกสะโพกหักในหญิงในปี ค.ศ.1991-1998 สูงขึ้น 5 เท่าจากปี ค.ศ.1960 เป็น

จำนวน 402 ครั้งต่อประชากร 100,000 คน[8] ในประเทศไทยปี พ.ศ.2549-2550 พบอุบัติการณ์การเกิดกระดูกสะโพกหักในหญิงอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไป 368 ครั้งต่อประชากร 100,000 รายต่อปีและจำนวนการเกิดกระดูกหักจะเพิ่มขึ้นตามอายุโดยกลุ่มอายุมากกว่า 84 ปีขึ้นไปสูงถึง 1,470 ครั้งต่อประชากร 100,000 รายต่อปี[9] กระดูกหักเป็นอาการแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคกระดูกพรุน เนื่องจากเป็นสาเหตุของความพิการและเสียชีวิต ทำให้คุณภาพชีวิตลดลง โดยพบว่าหญิงอายุมากกว่า 45 ปีที่กระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนมีจำนวนวันนอนโรงพยาบาลมากกว่าโรคอื่นๆมากมายรวมทั้งโรคเบาหวาน หัวใจขาดเลือดหรือมะเร็งเต้านม[10] ข้อมูลการศึกษา Global burden of disease 2010 พบว่าความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูก (musculoskeletal disorder) เป็นสาเหตุของความพิการ (disability) สูงสุดเป็นอันดับสองของทั่วโลก โดยความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูกเพิ่มขึ้นร้อยละ 45 จากปี ค.ศ.1990[1]

ต้นทุนในการรักษากระดูกหักถือเป็นต้นทุนที่สูงที่สุดของโรคกระดูกพรุนปี ค.ศ.2005 ในสหรัฐอเมริกาเกิดอุบัติการณ์กระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนมากกว่า 2 ล้านครั้ง คิดเป็นค่าใช้จ่าย 17 พันล้านเหรียญสหรัฐ ในจำนวนนี้คิดเป็นเพศหญิงร้อยละ 71 ของอุบัติการณ์ทั้งหมดและคิดเป็นค่าใช้จ่ายร้อยละ 25 ของค่าใช้จ่ายทั้งหมด[11, 12] หากแบ่งชนิดกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆ ได้แก่ กระดูกสันหลัง ข้อมือ สะโพก เชิงกราน (Pelvic) และตำแหน่งอื่นๆคิดเป็นร้อยละ 27, 19, 14, 7 และ 33 ของอุบัติการณ์ทั้งหมด ซึ่งก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายคิดเป็นร้อยละ 6, 3, 72, 5 และ 14 ของค่าใช้จ่ายทั้งหมดจากกระดูกหักตามลำดับ จะเห็นว่าค่าใช้จ่ายที่สูงที่สุดมาจากกระดูกสะโพกหักถึงร้อยละ 72 ถึงแม้จะพบกระดูกสะโพกหักเพียงร้อยละ 14 ของกระดูกหักทั้งหมดที่เกิดจากโรคกระดูกพรุน[7] เนื่องจากผู้ป่วยต้องผ่าตัดและพักฟื้นในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลานานและในปี ค.ศ.2050 คาดการณ์ว่าจำนวนกระดูกหักและค่าใช้จ่ายจะเพิ่มขึ้นเกือบร้อยละ 50 จากการประมาณการประชากรช่วงอายุ 65-74 ปีที่เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว[12] ในญี่ปุ่นค่าใช้จ่ายในการรักษากระดูกสะโพกหักสูงถึง 4.9 พันล้านเหรียญสหรัฐต่อปี[1] ต้นทุนการรักษากระดูกหักในประเทศไทยทั้งหมดยังไม่มีรายงานไว้ทราบแต่เพียงค่าใช้จ่ายในการรักษากระดูกหักต่อครั้งเท่านั้น ในปี พ.ศ.2537 รายงานระยะเวลาเฉลี่ยนอนรักษาตัวที่โรงพยาบาลจากกระดูกสะโพกหักนาน 20.6 วัน[13] ต้นทุนทั้งหมดในการรักษากระดูกสะโพกหัก 1 ครั้ง เท่ากับ 116,459 บาท โดยเป็นต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ 65,941 บาท[14] ใกล้เคียงกับปี พ.ศ.2550 การศึกษาต้นทุนการรักษาผู้ป่วยใน 9 ราย พบว่าต้นทุนทั้งหมดรวมต้นทุนทางตรงและต้นทุนทางอ้อมต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักและกระดูกสันหลังหักเท่ากับ 121,222 บาทต่อครั้ง และ 100,274 บาทต่อครั้งตามลำดับ โดยคิดเป็นต้นทุนทางตรงทางการแพทย์เท่ากับ 77,537 และ 56,589 บาทสำหรับกระดูกสะโพกหักและกระดูกสันหลังหักตามลำดับ และต้นทุนตรงที่มิใช่ทางการแพทย์รวมกับต้นทุนทางอ้อมเท่ากับ 43,685 บาท[15] นอกจากค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ครอบครัวและผู้ให้บริการแล้ว กระดูกหักส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่ลดลง ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่มีประวัติกระดูกหักอายุ 70 ปีคุณภาพชีวิต 0.72 เมื่อกระดูกสะโพกหักคุณภาพชีวิตลดลงเกือบครึ่งเหลือ 0.38 และคุณภาพชีวิตจะสูงขึ้นเป็น 0.63 เมื่อเวลาผ่านไป 1 ปีและเพิ่มเป็น 0.65 ในปีถัดไป ซึ่งจะเห็นว่าคุณภาพชีวิตจะสูงขึ้นแต่ไม่กลับมาเท่าเดิมอีก[16] นอกจากนี้ยังพบว่าหลังจากกระดูกสะโพกหักผู้ป่วยเกือบร้อยละ 20 จะเสียชีวิตในช่วง 1 ปี

แรก[2, 13] ผู้ป่วยร้อยละ 50 จะเกิดความพิการตลอดชีวิตซึ่งต้องการผู้ดูแล มีเพียงร้อยละ 30 ของผู้ป่วยเท่านั้นที่กลับมาเป็นปกติ[2]

โรคกระดูกพรุนแบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ โรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิ กระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิเป็นชนิดที่พบมากที่สุด ส่วนใหญ่พบในหญิงวัยหมดประจำเดือนและวัยสูงอายุ[17] เนื่องจากฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ลดลง ทำให้เกิดการสลายของกระดูกอย่างรวดเร็ว ปีละร้อยละ 3-5 ในช่วง 10 ปีแรกหลังจากหมดประจำเดือนเป็นผลให้กระดูกมีการสลายมากกว่าการสร้างก่อให้เกิดโรคกระดูกพรุน[17] ส่วนโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิเกิดจากสาเหตุต่างๆ ได้แก่ โรคทางต่อมไร้ท่อ ยาบางชนิด โรคทางพันธุกรรม ขาดสารอาหาร ฯลฯ ซึ่งพบเป็นส่วนน้อย เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกและ National Osteoporosis Foundation คือ ค่าความหนาแน่นของกระดูก (Bone mineral density; BMD) ณ ปัจจุบัน เปรียบเทียบกับความหนาแน่นกระดูกในวัยหนุ่มสาว โดยการวัดใช้เทคนิค Dual Energy X-ray Absorptionmetry (DXA)[18, 19] วัดผลออกมาเป็นค่า BMD T-score หาก BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานจะวินิจฉัยว่าเป็นโรคกระดูกพรุน[19] ความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักจะเพิ่มขึ้น 2.6 เท่าของทุกๆค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานที่ลดลง 1 หน่วย[17, 19] วัตถุประสงค์ของการรักษาโรคกระดูกพรุนเพื่อป้องกันหรือลดความเสี่ยงกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน ซึ่งจะมี 2 ลักษณะคือ การป้องกันในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติกระดูกหักและการป้องกันในผู้ป่วยที่มีประวัติกระดูกหักซึ่งจะเป็นการป้องกันไม่ให้เกิดกระดูกหักซ้ำ[17] พบว่าความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักจะเพิ่มเป็น 2.5 เท่าในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยมีกระดูกสะโพกหักและเพิ่มเป็น 5 เท่าในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยมีกระดูกสันหลังหักทั้งที่แสดงอาการทางคลินิกและไม่แสดงอาการทางคลินิก[11] ดังนั้นการป้องกันกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือนเป็นโรคกระดูกพรุนที่ไม่มีประวัติกระดูกหักจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง เนื่องจากความชุกในการเกิดโรคสูงและการป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหักจะเป็นการป้องกันกระดูกหักในอนาคตได้หลายเท่า โดยกระบวนการคัดกรองผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาเพื่อป้องกันอาการแทรกซ้อนจากกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆเนื่องจากขาดการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน[15, 20]

บุคคลที่ยังไม่เป็นโรคกระดูกพรุนสามารถป้องกันโรคกระดูกพรุนได้ด้วยการเสริมสร้างมวลกระดูกสูงสุดตั้งแต่วัยเยาว์และสำหรับผู้ที่เป็นโรคกระดูกพรุนแล้วต้องได้รับการรักษา โดยเป้าหมายหลักของการรักษาโรคกระดูกพรุนเพื่อลดโอกาสหรือความเสียงต่อการเกิดกระดูกหักในตำแหน่งต่างๆของร่างกาย การรักษาโรคกระดูกพรุนมีทั้งการรักษาแบบไม่ใช้ยาและการรักษาแบบใช้ยา การรักษาแบบใช้ยาจะใช้ร่วมกับการรักษาแบบไม่ใช้ยาเสมอ การรักษาแบบไม่ใช้ยา ได้แก่ การรับประทานอาหารและออกกำลังกายที่เหมาะสม รับวิตามินเพียงพอ และการรักษาแบบใช้ยา ซึ่งยารักษาโรคกระดูกพรุนแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์เป็น 3 กลุ่ม คือ ยายับยั้งการสลายกระดูก ได้แก่ bisphosphonates, estrogen และ/หรือ progestin, selective estrogenic receptor modulators (SERMs), nasal spray calcitonin และ receptor activator of nuclear factor kB Ligand (RANKL) inhibitor (denosumab) ยากระตุ้นการสร้างกระดูกใหม่ ได้แก่ recombinant human parathyroid hormone 1-34 (teriparatide) และยาที่ออกฤทธิ์ทั้ง 2 ทาง ได้แก่ vitamin D ร่วมกับ calcium, menatetrenone (vitamin K) และ strontium ranelate ยาที่ใช้รักษาผู้ป่วย

โรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline แนะนำ bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), raloxifene, strontium ranelate และ denosumab โดย denosumab แนะนำเป็นยาทางเลือก (treatment option) ในผู้ป่วยที่ใช้ยาตัวอื่นไม่ได้ผลหรือมีข้อห้ามใช้จากยาตัวอื่นหรือมีความเสี่ยงกระดูกหักสูงขึ้น[21] ประสิทธิภาพของยาในการป้องกันกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง ไม่ใช่กระดูกสันหลังได้ร้อยละ 30-70, 15-20 ตามลำดับ และกระดูกสะโพกมากกว่าร้อยละ 40[22] เนื่องจากยาที่ใช้ในการป้องกันกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนมีประสิทธิผลดีแต่ราคาแพงและยาเหล่านี้ยังไม่ได้บรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำให้ผู้ป่วยที่ไม่สามารถจ่ายเงินค่ายาขาดโอกาสในการใช้ยา สังคมต้องรับภาระในการรักษาและดูแลผู้ป่วยกระดูกหัก การประเมินความคุ้มค่าของยาจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง

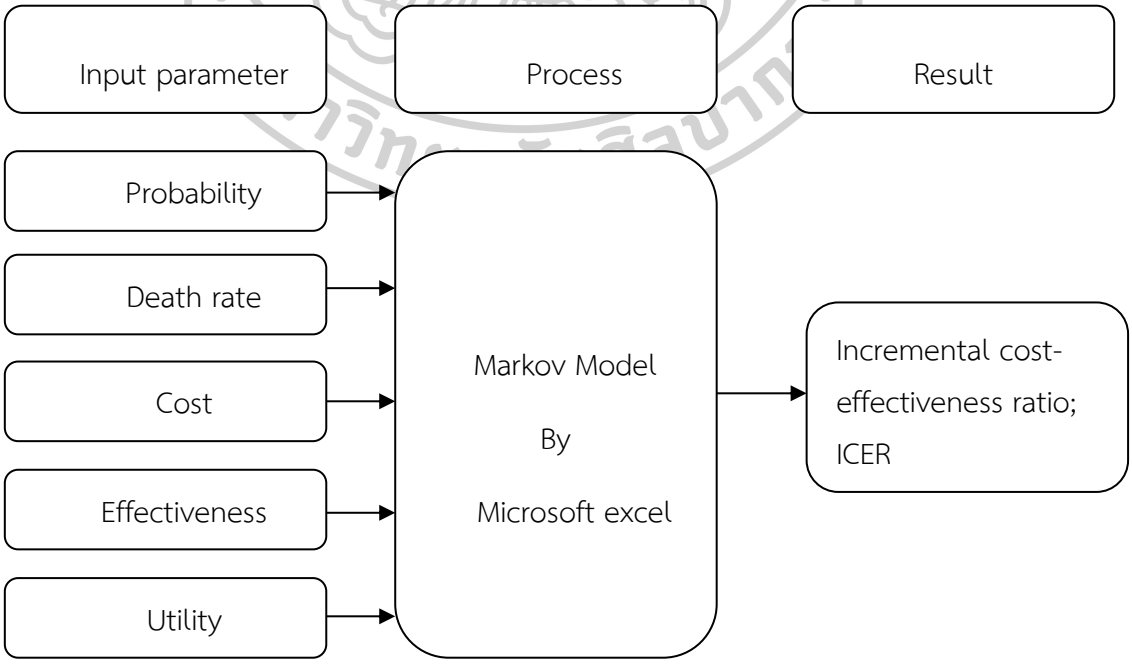
การศึกษาประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนมีทั้งการศึกษาต่างประเทศและในประเทศไทย การศึกษาต่างประเทศพบว่าการให้ยารักษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหักมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โดย risedronate มีความคุ้มค่าเมื่อเริ่มให้ยาที่อายุ 65 ปีขึ้นไป BMD T-score เท่ากับ -2.5 จากการศึกษาของ Borgstrom และคณะ[23] alendronate มีความคุ้มค่าเมื่อเริ่มให้ยาที่อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้น จากการศึกษาของ Kanis และคณะ[24] และการศึกษาในสหรัฐอเมริกาของ Pharm และคณะ[25] พบว่ายากลุ่ม bisphosphonates ชนิดรับประทานมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในทุกช่วงอายุและทำให้ต้นทุนต่ำกว่าและประสิทธิผลสูงกว่าตัวเปรียบเทียบเรียกว่า cost saving ที่อายุตั้งแต่ 75-85 ปีขึ้นไป สำหรับการศึกษาในประเทศไทยที่ผ่านมาปี พ.ศ. 2552 อุษาวดี มาลีวงษ์ และคณะ[15] พบว่ายา 4 ชนิดที่ทำการศึกษาไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โดยยา alendronate มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มต่ำที่สุด (คุ้มค่ามากที่สุด) ในการป้องกันกระดูกหักในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหัก ในมุมมองทางสังคมโดยมีค่าเท่ากับ 507,830 และ 269,964 บาทเมื่อเริ่มให้ยาที่อายุ 45 ปีและ 70 ปีตามลำดับ รองลงมาเป็น risedronate, raloxifene และ calcitonin พ่นจมูกตามลำดับ และพบว่าการป้องกันกระดูกหักในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหักมีความคุ้มค่ามากกว่าผู้ที่มีประวัติกระดูกหัก ต่อมาปี พ.ศ.2554 สุรศักดิ์ ไชยสงค์ และคณะ[26] ศึกษาเฉพาะการป้องกันกระดูกหักในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหัก ในมุมมองของผู้ให้บริการเปรียบเทียบยาชื่อสามัญ alendronate และยาต้นแบบ risedronate พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ และล่าสุดปี พ.ศ.2556 ปฤษฐพร กิ่งแก้ว และคณะ[20] ศึกษายา 9 ตัว พบว่ายา alendronate มีความคุ้มค่าในมุมมองทางสังคมเมื่อเปรียบเทียบกับการให้แคลเซียมและวิตามินดีในการป้องกันกระดูกหักปฐมภูมิในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่อายุ 65 ปีขึ้นไป อย่างไรก็ตามการศึกษาที่ผ่านมายังไม่มีการศึกษาใดที่รวมเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse event) ที่สำคัญ ได้แก่ ยากลุ่ม bisphosphonates เพิ่มการเกิดเหตุการณ์ atypical femur fractures (AFF) ใน subtrochanteric และ diaphysis/femoral shaft ซึ่งเป็นส่วนของ femur ที่ต่อลงมาจากข้อต่อของสะโพก เกิดจากกระดูกต้นขาเกิดการแตกหักผิดธรรมชาติ[27-30] และเพิ่มการเกิดเหตุการณ์ osteonecrosis of the jaw (ONJ) เป็นภาวะกระดูกตายที่เกิดขึ้นในกระดูกขากรรไกรบน

หรือล่างระยะเวลานานกว่า 8 สัปดาห์ และไม่ได้รับรังสีรักษา[31] ยา raloxifene เพิ่มการเกิดเหตุการณ์ venous thromboembolism event (VTE)[32, 33] ยาstrontium ranelate เพิ่มการเกิดเหตุการณ์ VTE[34] และยา denosumab เพิ่มการเกิดเหตุการณ์ ONJ และ AFF[31] เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยารักษาโรคกระดูกพรุนและต้องรักษาตัวจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ดังกล่าว นอกจากนี้จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการให้ยา alendronate ก่อให้เกิดภาระงบประมาณที่สูงเฉลี่ยปีละ 12,866 ล้านบาท หากให้ยาในผู้ที่อายุ 65 ปีขึ้นไปที่มีค่า BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ซึ่งคิดเป็นจำนวนผู้ป่วย 1.18 ล้านราย[20]

ดังนั้นการประเมินความคุ้มค่าในครั้งนี้จึงทำการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการให้ยาในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหักโดยนำเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของยาแต่ละตัวมาร่วมพิจารณาด้วย รวมถึงการประเมินผลกระทบด้านงบประมาณในการรักษาด้วยยาหากยามีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ เพื่อให้ยาอยู่ในกรอบงบประมาณที่กองทุนประกันสุขภาพสามารถจ่ายได้ โดยใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาของคณะอนุกรรมการพัฒนายาหลักแห่งชาติสำหรับการคัดยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ

กรอบแนวคิดการวิจัย

กรอบแนวคิดประกอบด้วย ตัวแปรนำเข้า (Input parameter) ได้แก่ โอกาสการเกิดกระดูกหัก (probability of fracture), อัตราการเสียชีวิต (death rate), ต้นทุน (cost), ประสิทธิผลของยา (effectiveness) และค่าอรรถประโยชน์ (utility) โดยการนำตัวแปรต่างๆใส่เข้าในแบบจำลองสภาวะทางสุขภาพที่เรียกว่า แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) แล้ววัดผลลัพธ์ออกมาในรูปของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของยาเปรียบเทียบกับการรักษาตามปกติ (Incremental cost effectiveness ratio; ICER) แสดงดัง ภาพที่ 1



ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย

ความมุ่งหมายและวัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. ประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหัก

2. ประเมินผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหัก

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เพื่อนำผลการประเมินยาที่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในการป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหักมาประกอบการพิจารณาของคณะอนุกรรมการพัฒนายาหลักแห่งชาติสำหรับการคัดยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ

ขอบเขตของการวิจัย

ทำการศึกษาประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการใช้ยาร่วมกับแคลเซียมและวิตามินดีเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามปกติ (usual care) คือได้รับแคลเซียมและวิตามินดีเพียงอย่างเดียว เพื่อป้องกันกระดูกหักในประชากรหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและยังไม่มีประวัติกระดูกหักมาก่อนโดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟในการจำลองสภาวะโรค

นิยามศัพท์เฉพาะ

ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน หมายถึง ผู้หญิงอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปทุกคน

โรคกระดูกพรุนที่ไม่มีประวัติกระดูกหัก หมายถึง ผู้ที่ได้รับการตรวจวัดค่าความหนาแน่นของกระดูก (Bone Mass Density, BMD) โดยเทคนิค Dual Energy X-ray Absorptionmetry (DXA) ตามเกณฑ์ที่กำหนดขององค์การอนามัยโลกว่าด้วยการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน ให้ค่า BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 และไม่มีประวัติกระดูกหัก รวมถึงไม่มี morphometric vertebral fracture คือกระดูกสันหลังหักแบบไม่แสดงอาการ

การป้องกันกระดูกหักปฐมภูมิ หมายถึง การป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่มีประวัติกระดูกหักที่ตำแหน่งใดมาก่อน

บทที่ 2
ทฤษฎีและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาการประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหักในครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ทำการรวบรวมเอกสาร แนวคิด ทฤษฎีและผลการวิจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อเป็นแนวทางในการศึกษา โดยมีรายละเอียดดังนี้

2.1 โรคกระดูกพรุน

2.2 การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

2.3 การคำนวณภาระงบประมาณ

2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 โรคกระดูกพรุน

2.1.1 ความหมายโรคกระดูกพรุน

นิยามขององค์การอนามัยโลก โรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่มีลักษณะมวลกระดูกลดลง (low bone mass) และโครงสร้างของกระดูกเสื่อมลง (structural deterioration of bone tissue) นำไปสู่ความเปราะบางของกระดูกและเพิ่มความเสี่ยงกระดูกหักในอนาคต โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่กระดูกสะโพก กระดูกสันหลังและกระดูกข้อมือ[2]

2.1.2 พยาธิสรีรวิทยาและสาเหตุการเกิดโรคกระดูกพรุน

โรคกระดูกพรุนมีพยาธิกำเนิดจากกระดูกมีการสลายมากกว่าการสร้างเนื้อกระดูก ในภาวะปกติร่างกายจะมีกระบวนการสลายแร่ธาตุในกระดูกและสร้างแร่ธาตุในกระดูก ซึ่งเรียกกระบวนการนี้ว่า bone remodeling โดยกระบวนการ bone remodeling จะมีการสร้างและสลายกระดูกอย่างสมดุล ทำให้ร่างกายมีการสะสมมวลกระดูก กระดูกก็จะยังรักษาความแข็งแกร่งไว้ได้ จนเมื่ออายุประมาณ 30-34 ปีร่างกายจะมีการสะสมมวลกระดูกสูงสุดสำหรับประชากรไทย[17] เมื่ออายุมากขึ้นกระดูกมีการสลายมากกว่าการสร้างเนื้อกระดูกจึงนำไปสู่ความเปราะบางและหักได้ง่าย เป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคกระดูกพรุน กระดูกในร่างกายเราแบ่งตามลักษณะโครงสร้างเป็น 2 ประเภท ได้แก่ cortical bone และ trabecular bone โดย cortical bone ล้อมรอบอยู่ด้านนอกมีความแข็งแรง ทนต่อแรงหักและแรงหมุนมากกว่าพบมากที่ส่วน diaphysis ของกระดูกระยางค์ ส่วน trabecular bone อยู่ด้านในลักษณะอ่อนกว่า เป็นรูพรุน (spongier) ยืดหยุ่นในการรับแรงต่างๆ มากกว่า ดูดซับแรงกระแทกดีกว่า trabecular bone มีปริมาณมากที่กระดูกสันหลัง กระดูกชิ้นโครงกะโหลกศีรษะ และกระดูกระยางค์ส่วนปลาย (metaphysis) ในกระบวนการ bone remodeling จะเหมือนกันทั้งในกระดูก cortical bone และ trabecular bone[35]

2.1.3 กระบวนการสร้าง สลายกระดูก (bone remodeling)

กระดูกเป็นโครงร่างค้ำยันร่างกาย มีชีวิต มีการเจริญเติบโต มีการซ่อมแซมและตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อม ในเนื้อกระดูกมีการสะสมแร่ธาตุแคลเซียมและฟอสฟอรัสจากกระบวนการสลายแร่ธาตุในกระดูกและสร้างแร่ธาตุในกระดูกหรือ bone remodeling ในกระบวนการ bone remodeling เซลล์กระดูกที่ทำหน้าที่ที่สำคัญ ได้แก่ เซลล์สร้างกระดูก (osteoblasts) และ เซลล์สลายกระดูก (osteoclasts)[36] ซึ่งเซลล์ทั้ง 2 ชนิดพัฒนามาจากแหล่งกำเนิดที่ต่างกัน โดยเซลล์ osteoblasts พัฒนามาจากเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (pluripotential mesenchymal stem cell) และเซลล์ osteoclasts พัฒนามาจากเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell)[35] เซลล์ต้นกำเนิดจะพัฒนามาเป็นเซลล์ osteoblast และ osteoclast โดยการกระตุ้นและถูกควบคุมด้วยฮอร์โมนและสารควบคุมการเจริญเติบโตหลายชนิดซึ่งสารเหล่านี้จะจับที่บริเวณผิวเซลล์ (receptor) และมีการส่งสัญญาณเพื่อกระตุ้นการพัฒนาเซลล์ในระยะต่างๆและมีผลต่อการพัฒนาของเซลล์ สัญญาณที่ส่งมากระตุ้นเซลล์จากเซลล์ต้นกำเนิดมีการพัฒนาเป็นระยะจนกระทั่งพัฒนาเป็นเซลล์ osteoblast และosteoclast ทั้ง 2 ตัว แบ่งได้เป็นปัจจัยภายใน ได้แก่ ฮอร์โมน และปัจจัยภายนอก ได้แก่ อาหารและการออกกำลังกาย โดยปัจจัยเหล่านี้จะมีการจับกับ receptor ที่ผิวของ osteoblast และ osteoclast ส่งผลต่อกระบวนการ bone remodeling ซึ่งการขาดหรือได้รับปัจจัยเหล่านี้เป็นสาเหตุการเกิดโรคกระดูกพรุน

การกระตุ้นเซลล์ osteoblast ได้แก่ hormone receptors (parathyroid hormone, estrogen), bone morphogenetic protein (BMP), growth factor receptors (growth hormone, insulin-like growth factor-1; IGF-1), vitamin D, Wnt signalling ฯลฯ โดย Wnt เป็นโปรตีนที่จำเพาะต่อ low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) บนผิวเซลล์ osteoblast การขาดโปรตีน LRP5 ในสัตว์ทำให้เกิด severe osteoporosis[36] สำหรับการกระตุ้นเพื่อพัฒนาเป็น osteoclast ต้องอาศัยการกระตุ้นจาก macrophage colony stimulating factor; M-CSF และ receptor activator of nuclear factor kappaB ligand; RANKLที่ผลิตจากเซลล์ที่จะพัฒนาเป็น osteoblast ซึ่ง RANKL เป็นโปรตีนในกลุ่ม tumor necrosis factor; TNF superfamily โดย RANKLจะไปจับกับตัวรับ receptor activator of nuclear factor kappaB; RANK ที่อยู่บนผิวของ osteoclast มีผลทำให้เกิดพัฒนาเซลล์ osteoclast ขึ้นและยังทำให้ osteoclast มีอายุนานขึ้น[35] การสื่อสารระหว่างเซลล์เพื่อควบคุมพัฒนาการของเซลล์ทั้ง 2 ชนิดจะทำให้เกิดความสมดุลในกระบวนการสลายและสร้างกระดูก ระบบที่สำคัญในการเริ่มต้นกระบวนการสลายกระดูกได้แก่ RANK-RANKL-OPG มีกระบวนการส่งสัญญาณ cross link ระหว่าง osteoclast และ osteoblast โดย osteoblast precursor cell (เซลล์ก่อนที่เจริญมาเป็น osteoblast) จะสร้างและหลั่งโปรตีน osteoprotegerin (OPG) ซึ่งเป็นตัวรับจะไปจับกับ RANK ที่อยู่บนผิวของ osteoclast ทำหน้าที่ยับยั้งการจับของ RANKL กับ RANK จึงสามารถยับยั้งการพัฒนาการทำงานของ osteoclastได้ การศึกษาในสัตว์พบว่าการเพิ่ม OPG จะทำให้มวลกระดูกเพิ่มขึ้น ในทางตรงข้าม OPG ที่ลดลงเพิ่มการเกิดกระดูกหัก และการยับยั้ง RANKL ที่ผลิตจาก osteoblast ใช้รักษาโรคกระดูกพรุนในมนุษย์ได้[36] สาร growth factors cytokines ต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาเป็นเซลล์ osteoblast ที่ควบคุมการทำงานโดยผ่านระบบ RANK-RANKL-OPG ได้แก่ transforming growth factor-;TGF-β, BMP, basic fibroblast growth factor; bFGF, platelet-derived

growth factor; PDGF, interleukin ;IL-1,6,8,11 และ prostagrandin (PGE1, PGE2, PGG2, PGH2, PG12) ฮอร์โมนที่สำคัญในการสร้างกระดูกได้แก่ estrogen, parathyroid และ testosteroneขนาดต่ำ การสร้างฮอร์โมนเหล่านี้จำเป็นสำหรับการพัฒนาและรักษาเนื้อกระดูกดีที่สุดอย่างหนึ่ง ปัจจุบันเชื่อว่า estrogen มีผลโดยตรงต่อเซลล์กระดูกโดยปฏิสัมพันธ์กับตัวรับที่เฉพาะเจาะจงชื่อว่า estrogen receptor alpha (ERα) ที่ผิวของ osteoblast เพิ่มการทำงานของ osteoblast[36]

กระบวนการ bone remodeling แบ่งเป็น 4 ระยะ ได้แก่ 1. ระยะการก่อกำเนิดและกระตุ้นการทำงาน (origination and activation) 2. ระยะการสลายกระดูก (bone resorption) 3. ระยะ reversal และ 4. ระยะการสร้างกระดูก (bone formation) ปัจจุบันเชื่อว่าเริ่มต้นจากระยะที่ 1 เซลล์ osteoblast ที่พัฒนาจนถึงระยะสุดท้ายมีการสะสมแร่ธาตุ (mineralization) และเปลี่ยนแปลงรูปร่างทำให้มีการติดต่อสื่อสารระหว่างเซลล์ ชื่อว่า osteocyte ทำหน้าที่รับแรงที่มากระทำต่อกระดูกและกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงเซลล์บุผิวกระดูกแยกออกจากกัน ทำให้ผิวเนื้อกระดูกเปิดออก มีการหลั่ง RANKL ทำให้มีการดึงดูดเซลล์ osteoclast progenitor หรือ osteoclast precursor จากกระแสเลือดมาตำแหน่งใกล้เคียงในระยะแรก ระยะที่ 2 osteoclast precursor พัฒนาเป็น osteoclast ทำหน้าที่สลายกระดูกเซลล์มีอายุเฉลี่ย 12 วันแต่การสลายกระดูกจะต่อเนื่องไปอีก 2-3 สัปดาห์เนื่องจากมีการสร้าง osteoclast ขึ้นมาใหม่ตลอดเวลาจากการกระตุ้นของฮอร์โมนและสารต่างๆผ่านเซลล์ osteoblast และระบบ RANK-RANKL-OPG ระยะที่ 3 ใช้ระยะเวลาประมาณ 1-2 สัปดาห์ในกระบวนการสลายกระดูกเซลล์ osteoblast จะไปยึดติดกับผิวกระดูกและเซลล์สามารถสร้างและหลั่งกรดออกจากเซลล์เพื่อสลายแร่ธาตุต่างๆออกจากเนื้อกระดูก โดย osteoclast จะผลิตกรดและหลั่งเข้าสู่บริเวณที่จะทำการสลายกระดูกโดยผ่าน proton pump เพื่อละลายแร่ธาตุแคลเซียมและฟอสฟอรัสออกจากเนื้อกระดูก[36] osteoclast จะย่อยโปรตีนคอลลาเจนซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของ extracellular matrix โดยใช้เอนไซม์ชนิดต่างๆ ที่สำคัญ ได้แก่ cathepsin K, matrix metalloproteinase เป็นต้น เพื่อสลายโปรตีนของเนื้อกระดูก ระยะสุดท้ายคือการสร้างกระดูกใช้เวลานานที่สุดประมาณ 4-6 เดือน ซึ่งกระบวนการเหล่านี้ถูกควบคุม กระตุ้นจากสาร ฮอร์โมนต่างๆดังที่กล่าวมาข้างต้น

2.1.4 ชนิดของโรคกระดูกพรุน

โรคกระดูกพรุนแบ่งตามสาเหตุการเกิด แบ่งได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่ โรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิ (primary osteoporosis) และโรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ (secondary osteoporosis)

โรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ เกิดจากสาเหตุๆ ได้แก่ โรคทางต่อมไร้ท่อ ยาบางชนิด เช่น กลูโคคอร์ติคอย ยากันชัก ยากดภูมิ ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (heparin, warfarin) ขาดสารอาหาร โรคทางอายุรกรรม ฯลฯ

โรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิ ซึ่งส่วนใหญ่พบในหญิงวัยหมดประจำเดือนและวัยสูงอายุ [17] โรคกระดูกพรุนชนิดปฐมภูมิเป็นชนิดที่พบมากที่สุด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหญิงวัยหมดประจำเดือน เมื่ออายุประมาณ 40-45 ปีเริ่มมีการสลายกระดูกมากกว่าการสร้างกระดูกทำให้มวลกระดูกเริ่มลดลงในอัตราช้าๆ แต่หลังจากเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนอัตราการสลายกระดูกจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ทำให้ในช่วง 10 ปีแรกหลังจากหมดประจำเดือนจะมีการสลายของกระดูกอย่างรวดเร็ว

ร้อยละ 3-5 ต่อปี จากเดิมที่มีอัตราการสลายกระดูกประมาณร้อยละ 1-2 เนื่องมาจากฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ลดลง เมื่อผ่านช่วงนี้ไปอัตราการสูญเสียมวลกระดูกจะช้าลง เหลือพอๆกับอัตราการสูญเสียมวลกระดูกในผู้ชาย[17]

2.1.5 ปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคกระดูกพรุนแบ่งเป็น 2 แบบ ได้แก่ ปัจจัยที่เปลี่ยนแปลงไม่ได้และปัจจัยที่สามารถเปลี่ยนแปลงได้

ปัจจัยเสี่ยงที่เปลี่ยนแปลงไม่ได้[17, 35, 37] ได้แก่

อายุ อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป

ผู้หญิง ผู้หญิงมีความเสี่ยงเป็นโรคกระดูกพรุนมากกว่าเพศชาย

ประวัติครอบครัวเป็นโรคกระดูกพรุนหรือกระดูกหัก

เชื้อชาติ (Ethnicity) ชนผิวขาว (caucasian) และชาวเอเชีย

Menopause/hysterectomy หญิงวัยหมดประจำเดือนหรือหญิงที่ได้รับการผ่าตัดรังไข่ทั้ง 2 ข้างก่อนวัยหมดประจำเดือนจะมีความเสี่ยงเป็นโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักได้มากกว่า

การใช้ยาบางชนิด การรักษาด้วย glucocorticoid ระยะเวลานาน

โรคทางพันธุกรรม ได้แก่ โรคฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูง โรครูมาตอยด์ ฯลฯ

ปัจจัยเสี่ยงที่เปลี่ยนแปลงได้[17, 35, 37] ได้แก่

พฤติกรรมสุขภาพ ได้แก่ สูบบุหรี่ การออกกำลังกายไม่เพียงพอรวมทั้งไม่ค่อยได้ใช้แรงกาย (sedentary activity)

ปัจจัยทางด้านโภชนาการ ได้แก่ ได้รับแคลเซียมและวิตามินดีไม่เพียงพอ ดื่มแอลกอฮอล์มาก ดื่มเครื่องดื่มที่มีสารคาเฟอีนมาก

ปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ น้ำหนักตัวน้อย หรือดัชนีมวลกายต่ำกว่า 19 กิโลกรัมต่อตารางเมตร

2.1.6 การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน

สำหรับการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกและ National Osteoporosis Foundation คือ การวัดค่าความหนาแน่นของกระดูก (Bone mass density, BMD) โดยเทคนิค Dual Energy X-ray Absorptionmetry (DXA)[18, 19] ที่ตำแหน่งกระดูกสะโพก (hip) หรือกระดูกสันหลังส่วนเอว (lumbar spine หรือ L-spine) ที่เรียกว่า axial DXA ไม่ตรวจที่ปลายแขน ยกเว้นผู้ที่อ้วนมากและไม่สามารถตรวจได้ที่ axial DXA[19] โดยเปรียบเทียบค่าความหนาแน่นกระดูก ณ ปัจจุบันกับความหนาแน่นกระดูกสูงสุดในวัยสาว วัดผลออกมาเป็นค่า BMD T-score คนปกติจะมีค่า BMD T-score หรือผลต่างของความหนาแน่นของกระดูกที่วัดค่าได้ ณ ปัจจุบันกับความหนาแน่นของมวลกระดูกสูงสุดในหญิงวัยสาว มากกว่าหรือเท่ากับ -1 หาก BMD T-score อยู่ระหว่าง -1 ถึง -2.5 เรียกว่ากระดูกบาง (osteopenia) และหาก BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานจะวินิจฉัยว่าเป็นโรคกระดูกพรุน เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนแสดงดังตารางที่ 1 ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานที่ละลงจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักโดยพบว่าความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักจะเพิ่มขึ้น 2.6 เท่าทุกๆค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานที่ลดลง 1 หน่วย[17, 19] ประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำหญิงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปรวมทั้งหญิงที่อายุตั้งแต่ 60 ปีที่มีความเสี่ยง

สำหรับโรคกระดูกพรุนที่สัมพันธ์กับการหักของกระดูกควรได้รับการคัดกรองกระดูกพรุน ซึ่งโครงการประกันสุขภาพของรัฐบาลครอบคลุมค่าตรวจความหนาแน่นของกระดูกและการติดตามทุก 2 ปี[38]

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนขององค์การอนามัยโลก

ความหนาแน่นกระดูกเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยมวลกระดูกสูงสุดในผู้หญิงวัยสาว (BMD T-score)	การวินิจฉัย
BMD T-score ≥ -1	ปกติ (normal)
-2.5 < BMD T-score <-1	กระดูกบาง (osteopenia)
BMD T-score ≤-2.5	กระดูกพรุน (osteoporosis)
BMD T-score ≤-2.5 ร่วมกับมีกระดูกหักจากความเปราะบาง	กระดูกพรุนระดับรุนแรง (severe/established osteoporosis)

2.1.7 โอกาสเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก

โอกาสเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก (Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) เป็นเครื่องมือคำนวณโอกาสเสี่ยงของกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน (Clinical risk factors; CRF) ที่องค์การอนามัยโลก (WHO Collaborating Centre, University of Sheffied, UK) กำหนดเป็นแนวทางในการรักษา[38] โปรแกรมการคำนวณ FRAX® แสดงผลเป็นร้อยละกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปี ซึ่งเป็นข้อมูลที่ได้มาจากโอกาสของการเกิดกระดูกหักและโอกาสในการเสียชีวิตมาคำนวณ ทำให้ค่า FRAX® มีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ แต่ละประเทศ ซึ่งขึ้นอยู่กับระบาดวิทยาของกระดูกหักและการเสียชีวิตของแต่ละเชื้อชาติ แต่ละประเทศนั้นๆ โดยสามารถหาโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปี โดยการใช้โปรแกรม ตาม FRAX® ของแต่ละประเทศจากหน้าเว็บไซต์ โดยรายงานผลเป็น 2 ค่า ได้แก่ โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี (10-year probability of a hip fracture) และโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปี (10-year probability of a major osteoporosis-related fracture)[38, 39] โดยกระดูกสำคัญ ได้แก่ กระดูกสันหลังหักที่มีอาการทางคลินิก กระดูกสะโพก กระดูกต้นแขน และกระดูกแขน ปัจจัยเสี่ยงที่นำมาคำนวณในหน้าจอโปรแกรม ได้แก่

อายุ

ดัชนีมวลกาย(Body mass index; BMI)

ประวัติกระดูกหักมาก่อนที่ตำแหน่งกระดูกสะโพก ข้อมือ สันหลังรวมทั้ง morphometric vertebral fracture

พ่อแม่เคยมีประวัติกระดูกสะโพกหัก

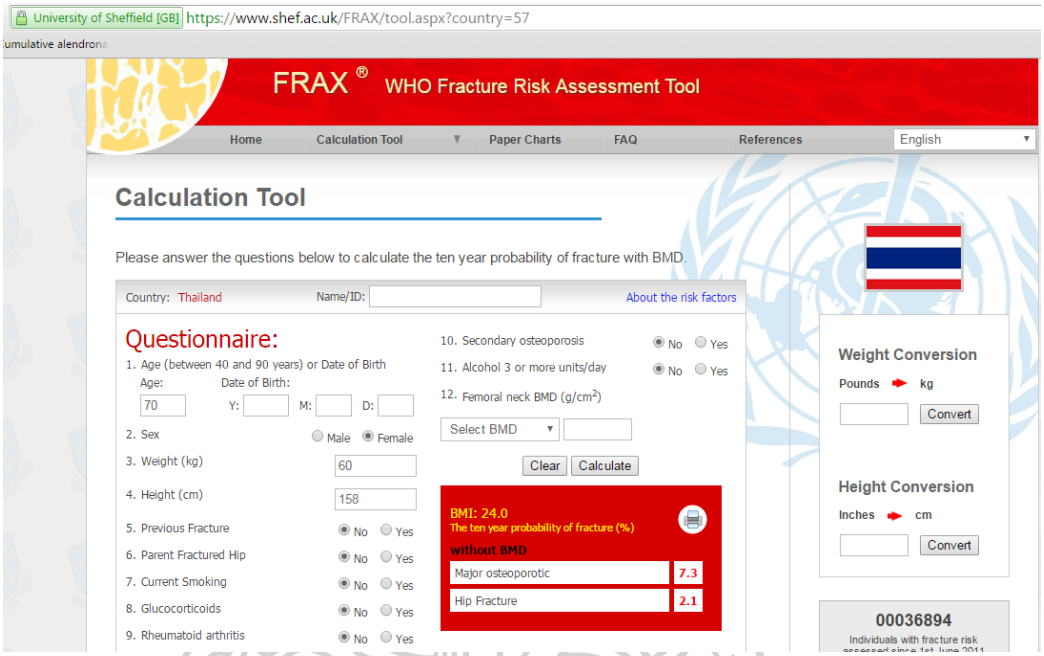
สูบบุหรี่ในปัจจุบัน มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ยูนิตต่อวัน

ดื่มแอลกอฮอล์

รับประทานกลูโคคอติคอยด์ระยะยาว (prednisolone≥5 mg ต่อวันหรือเทียบเท่า)

เป็นโรครูมาตอยด์ หรือ โรคกระดูกพรุนชนิดทุติยภูมิ

ในการใช้โปรแกรมคำนวณอาจจะใส่ข้อมูล BMD ที่กระดูกคอสะโพกมาคำนวณร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ตัวอย่างหน้าจอการคำนวณ FRAX® Thai สามารถคำนวณโอกาสการเกิดกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปีโดยเข้าเว็บไซต์ https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=57 แสดงดัง ภาพที่ 2



ภาพที่ 2 การคำนวณค่า FRAX® จากโปรแกรมคอมพิวเตอร์

ในประเทศสหรัฐอเมริกากำหนดให้ใช้ FRAX® เป็นเกณฑ์อย่างหนึ่งที่จะใช้เป็นตัวกำหนดว่าจะให้ยารักษาหรือไม่ หากยังไม่เป็นโรคกระดูกพรุนแต่มีภาวะกระดูกบางคือ BMD T-score อยู่ระหว่าง -2.5 ถึง -1 และมีค่าโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 หรือโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 ตามลำดับ[7, 11, 40] จะเริ่มให้การรักษาโดยการให้ยาป้องกันกระดูกหักเนื่องจากการให้ยามีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โดยเรียกว่า FRAX® Threshold ของประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งแต่ละประเทศจะมีค่า FRAX® Threshold ที่แตกต่างกันเนื่องจากโอกาสการเกิดกระดูกหัก (ระบาดวิทยาของการเกิดกระดูกหัก) และความพึงพอใจจ่ายของผู้จ่ายเงินที่แตกต่างกัน สำหรับประเทศสวิตเซอร์แลนด์และประเทศอังกฤษพบว่าการให้ยามีความคุ้มค่าที่โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหัก มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15[41] และร้อยละ 7[23] ตามลำดับ แต่สำหรับในประเทศไทยยังไม่มี FRAX threshold ที่เหมาะสมสำหรับคนไทย แนวทางการรักษามูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทยอ้างอิงข้อมูลเอเชีย พบว่าการ FRAX® ของประชากรเชื้อชาติเอเชีย ได้แก่ US-Asian และญี่ปุ่น น่าจะมีความเหมาะสม เมื่อพิจารณาจากข้อมูลทางระบาดวิทยาของโรคกระดูกพรุนในประเทศไทย จึงแนะนำให้ใช้จุดตัดตามคำแนะนำของ NOF คือ ที่โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 หรือ

โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหัก มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 ตามลำดับ[17] ในการเริ่มต้นให้การรักษาโรคกระดุกพรุน

2.1.8 แนวทางการตัดสินใจในการรักษา

ในปัจจุบันหลายองค์กรได้กำหนดแนวทางเวชปฏิบัติ ในการเริ่มให้ยาในการรักษาที่มีการยอมรับและใช้กันอยู่ในปัจจุบัน ได้แก่

American association of clinical endocrinologists medical; AACE 2008

AACE guideline แนะนำเริ่มให้ยาในหญิงวัยหมดประจำเดือน[7] เมื่อ

กระดูกสะโพกหรือกระดูกสันหลังหัก หรือ

มีค่า T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 หรือ

มีค่า T-score ระหว่าง -2.5 ถึง –1 ร่วมกับโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 หรือโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 ตามลำดับ

National Osteoporosis Foundation; NOF 2014

หญิงวัยหมดประจำเดือนและชายอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป[11] เริ่มให้ยารักษาเมื่อ

มีกระดูกสะโพกหักหรือกระดูกสันหลัง (ทั้งชนิดที่แสดงอาการและไม่แสดงอาการ) หรือ

มีค่า BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ที่ตำแหน่ง femoral neck, total hip หรือ lumbar spine เมื่อวัดโดย dual energy x-ray absorptionmetry (DXA) หรือ

มีภาวะกระดูกบาง (-2.5 < BMD T-score <-1) ที่ตำแหน่ง femoral neck, total hip หรือ lumbar spine เมื่อวัดโดย dual energy x-ray absorptionmetry (DXA) และมีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 หรือกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหัก มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 จากข้อมูล absolute fracture risk model ของอเมริกา (FRAX®)

แนวทางการรักษาในประเทศไทย

แนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุนสำหรับประเทศไทย ได้แก่ มูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทยฯ[17] เริ่มให้ยารักษาเมื่อมีข้อบ่งใช้ดังนี้

ข้อบ่งชี้หลัก(primary indication)

สำหรับผู้หญิงที่หมดประจำเดือนแล้วและชายที่มีอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไปต้องให้การรักษาโรคกระดูกพรุน เมื่อมีข้อบ่งชี้ข้อใดข้อหนึ่งหรือทั้งสองข้อข้างล่างนี้

1. มีกระดูกสันหลังหัก หรือกระดูกสะโพกหัก อันเนื่องมาจากภยันตรายที่ไม่รุนแรง
2. ตรวจความหนาแน่นของกระดูกด้วยเครื่อง axial DXA ที่ lumbar spine BMD หรือfemoral neck BMD หรือ total hip BMD แล้วพบว่ามี T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5

ข้อบ่งชี้รอง (secondary indication)

ในกรณีที่ยังไม่มีกระดูกสันหลังหรือกระดูกสะโพกหัก และการตรวจความหนาแน่นกระดูกด้วยเครื่อง axial DXA ได้ผลอยู่ในเกณฑ์กระดูกบาง (-2.5 <T-score< -1) ที่ lumbar spine BMD หรือ femoral neck BMD หรือ total hip BMD การให้ยารักษาโรคกระดูกพรุน ควรให้เมื่อมีปัจจัยข้างล่างนี้ร่วมด้วยอย่างน้อย 1 ข้อ

1. มีกระดูกหักอย่างน้อย 1 แห่งที่เกิดจากภยันตรายที่ไม่รุนแรงภายหลังอายุ 40 ปี ในตำแหน่งหลักอื่นๆที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกเช่น กระดูกข้อมือ (wrist fracture) กระดูกเชิงกรานหัก (pelvic fracture) กระดูกรอบๆหัวเข่า (distal femur or proximal tibial facture) กระดูกต้นแขน (proximal humeral fracture) กระดูกข้อเท้า (ankle fracture) ฯลฯ
2. ได้รับยา glucocorticoid ในขนาดที่เทียบเท่า prednisolone วันละ 7.5 มิลลิกรัม นานกว่า 3 เดือน
3. เป็นโรคที่ทำให้เกิดภาวะ secondary osteoporosis เช่น โรคเบาหวานชนิดที่ 1, thyrotoxicosis, rheumatoid arthritis, seronegative spondyloarthropathy (SNSA) ฯลฯ
4. ตรวจประเมินโดยใช้ FRAX ของ US-Asian หรือ Japan แบบไม่ใช้ BMD มาคำนวณด้วย ได้โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี (10-year probability of a hip fracture) มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 หรือโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปี (10-year probability of a major osteoporosis-related fracture) มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20
5. มี clinical risk fracture (CRFs) เหล่านี้ตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป

เป็นผู้หญิงที่อายุ ≥ 65 ปี หรือชายที่อายุ ≥ 70 ปี
มีดัชนีมวลกาย<19 กิโลกรัม/ตารางเมตร
มีประวัติว่าบิดาหรือมารดามีกระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกพรุน
หมดประจำเดือนก่อนอายุ 45 ปี
สูบบุหรี่จัดเป็นประจำ
ดื่มสุราเป็นประจำ

ในกรณีที่การตรวจวัดความหนาแน่นกระดูกโดยเครื่อง axial DXA ไม่สามารถทำได้ ไม่แนะนำให้ใช้ CRFs หรือ การตรวจวัดความหนาแน่นกระดูกด้วยวิธีอื่นเพียงอย่างเดียวแทน ทั้งนี้เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเพียงพออาจก่อให้เกิดการรักษาเกินความจำเป็นและอาจก่อให้เกิดความไม่คุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ได้ แต่แนะนำให้รักษาโรคกระดูกพรุนเมื่อมีข้อบ่งใช้ดังนี้

1. มีกระดูกสันหลังหัก หรือกระดูกสะโพกหัก
2. มีกระดูกหักที่ตำแหน่งอื่นๆจากภยันตรายที่ไม่รุนแรงในผู้หญิงที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปหรือผู้ชายที่อายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไปร่วมกับกรณีใดกรณีหนึ่งดังต่อไปนี้ ได้แก่ ภาพฉายรังสีเอ็กซ์ พบภาวะกระดูกบางโดยการวินิจฉัยจากรังสีแพทย์ หรือ มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจากการคำนวณโดยใช้ FRAX ของ US-Asian หรือ Japan แบบไม่ใช้ BMD มาคำนวณด้วย ได้โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี (10-year probability of a hip fracture) มากกว่าหรือเท่ากับ 3 หรือโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปี (10-year probability of a major osteoporosis-related fracture) มากกว่าหรือเท่ากับ 20

2.1.9 แนวทางการรักษา

เมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกระดูกพรุนผู้ป่วยควรได้รับการรักษา เพื่อลดโอกาสการเกิดกระดูกหักหรือป้องกันกระดูกหักและทำให้ผู้ป่วยคุณภาพชีวิตดีขึ้น วัตถุประสงค์ของการป้องกันกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน จะมี 2 ลักษณะคือ การป้องกันชนิดปฐมภูมิ จะมีวัตถุประสงค์เพื่อป้องกันกระดูกหักในรายที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก และการป้องกันชนิดทุติยภูมิ จะมีวัตถุประสงค์ไม่ให้เกิดกระดูกหักซ้ำในรายเป็นโรคกระดูกพรุนและเคยมีประวัติกระดูกหัก[17] โดยการรักษามีทั้งแบบไม่ใช้ยาและแบบไม่ใช้ยา ดังนี้

การรักษาแบบไม่ใช้ยา

การรักษาแบบไม่ใช้ยาสามารถนำไปใช้ได้กับผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนทุกรายหรือใช้ได้กับผู้ที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคกระดูกพรุน (ป้องกันการเกิดโรคกระดูกพุรน) ประกอบด้วย [7, 11, 42]

การบริโภคอาหารที่มีแคลเซียมสูง ได้แก่ นม โยเกิร์ต ชีส ปลาที่รับประทานพร้อมกระดูก กุ้งฝอย งาผักใบเขียว ผลไม้หรือน้ำผลไม้ เป็นต้น การบริโภคแคลเซียมมีความสำคัญมากต่อการรักษาโรคกระดูกพรุน สำหรับปริมาณแคลเซียมที่เหมาะสมสำหรับคนไทย Thai DRI แนะนำหญิงและชายอายุตั้งแต่ 51 ปีขึ้นไป 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน[43] National institutes of health US แนะนำหญิงอายุตั้งแต่ 51 ปีขึ้นไปและชายอายุตั้งแต่ 71 ปีขึ้นไปควรบริโภคแคลเซียม 1,200 มิลลิกรัม[44] ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับแคลเซียมจากอาหารไม่เพียงพอควรพิจารณาให้ยาเม็ดแคลเซียมร่วมด้วย การได้รับแคลเซียมร่วมกับวิตามินดีเสริมในผู้ที่ได้รับแคลเซียมจากอาหารไม่เพียงพอมีความปลอดภัย ราคาไม่แพงและสามารถลดความเสี่ยงกระดูกหักได้[11] การบริโภคมากเกินไป 1,200-1,500 มิลลิกรัมอาจเพิ่มความเสี่ยงเป็นนิ่วในไต โรคหลอดเลือดสมอง (cardiovascular) และสมองขาดเลือด (stroke)

การได้รับวิตามินดีที่เพียงพอ เนื่องจากวิตามินดีมีบทบาทสำคัญในการช่วยดูดซึมแคลเซียม ปริมาณวิตามินดีที่ร่างกายต้องการต่อวันขึ้นอยู่กับอายุ ชายและหญิงไทยที่อายุตั้งแต่ 51ปีขึ้นไปควรได้รับ 400 International units (IU) หรือเท่ากับ 10 ไมโครกรัมต่อวันและอายุตั้งแต่ 71 ปีขึ้นไปควรได้รับวิตามินดี 600 IUต่อวัน[43] NOF แนะนำ 800-1,000 IU ส่วน Institute of Medicine Dietary Reference แนะนำผู้ที่อายุน้อยกว่า 70 ปี ควรได้รับวิตามินดี 600 IU และเมื่ออายุตั้งแต่ 71 ปีขึ้นไปควรได้รับ 800 IU[11] วิตามินดีส่วนใหญ่ร่างกายจะสร้างได้เองเมื่อได้รับแสงแดด มีเพียงส่วนน้อยที่ได้รับมาจากอาหาร ผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีไม่เพียงพอคือมีระดับต่ำกว่า 30 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ควรได้รับวิตามินดีเสริมและควรรักษาระดับวิตามินดีให้ได้ระดับนี้ ปริมาณการได้รับวิตามินดีในบุคคลทั่วไปที่ยังปลอดภัย สามารถเพิ่มได้สูงถึง 4,000 IUต่อวัน[11] ผู้ใหญ่ที่ขาดวิตามินดี รักษาด้วยวิตามินดี 2 หรือวิตามินดี 3 สัปดาห์ละ 1 ครั้งหรือเทียบเท่า 7,000 IU เป็นเวลา 8-12 สัปดาห์ให้ได้ระดับวิตามินดีในกระแสเลือด 25-hydroxy vitamin D (25(OH)D) 30 ng/ml อาจให้ตามด้วย 1,500-2,000 IU ต่อวันเพื่อรักษาระดับวิตามินดีในกระแสเลือดต่อไป[11]

ลดพฤติกรรมและปัจจัยเสี่ยงต่างๆที่ส่งผลต่อการเกิดกระดูกพรุน ได้แก่ การหยุดสูบบุหรี่ การงดดื่มสุราหรือจำกัดปริมาณการรับประทาน การดื่มแอลกอฮอล์มากกว่า 2 แก้วในหญิงและมากกว่า 3 แก้วในชายส่งผลกระทบต่อกระดูก จำกัดการดื่มกาแฟ การบริโภคโปรตีนที่เหมาะสม

การออกกำลังกาย ควรเป็นชนิดที่มีการแบกรับน้ำหนัก (weight bearing exercise) ได้แก่ การเดิน การวิ่งเหยาะๆ (jogging) ไท้เก๊ก เต้น เล่นเทนนิส และ การออกกำลังกายที่เพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ (muscle-strengthening exercise) ได้แก่ weight training โยคะ การออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก เพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ ลดความเสี่ยงในการหกล้มและลดการเกิดกระดูกหักได้

การรักษาสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคกระดูกพรุน เช่น การหยุดยา steroid หลีกเลี่ยงการรับประทานยากลูโคคอร์ติคอยด์เป็นระยะเวลานาน การผ่าตัดต่อพาราไทรอยด์ (parathyroidectomy)ในผู้ป่วยที่มีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดปฐมภูมิ(primary hyperparathyroidism)

การป้องกันการหกล้ม ได้แก่ การปรับและลดปัจจัยเสี่ยงในการหกล้มเช่น การจัดระเบียบบ้าน รองเท้า ดูแลเรื่องสายตาให้การมองเห็นเป็นปกติ การใช้ hip protectors ผลการป้องกันยังไม่แน่ชัด ยังไม่มีการศึกษา randomized clinical trial[7, 11, 17]

การรักษาแบบใช้ยา

การรักษาด้วยยาจะต้องควบคู่ไปกับการรักษาแบบไม่ใช้ยา ยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน ยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพุรนลดความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆได้ต่างกัน อาการไม่พึงประสงค์จากยาและข้อควรระวังในการใช้ยาแตกต่างกัน การเลือกใช้ยาจึงต้องให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ยารักษาโรคกระดูกพรุนแบ่งตามการออกฤทธิ์ของยาเป็น 3 กลุ่มใหญ่ๆตามแนวทางปฏิบัติสำหรับโรคกระดูกพรุน 2553 โดยมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย[17] ได้แก่

ยับยั้งการสลายกระดูก ได้แก่

Bisphosphonates เป็นยากลุ่มสำคัญที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูกได้ดีมากลดความเสี่ยงกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกหัก ยาที่ได้รับการรับรองแล้วโดยคณะกรรมการอาหารและยาในประเทศไทย ชนิดรับประทาน ได้แก่ alendronate, risedronate, ibandonate และ ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ได้แก่ zoledronic acid, ibandronate

ฮอร์โมนทดแทน estrogen/progestin estrogen ลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสันหลังหัก กระดูกสะโพกหักและกระดูกอื่นๆหัก ในรายที่ยังมีมดลูกอยู่ให้ใช้ estrogen ร่วมกับ progestin เพื่อป้องกันเยื่อบุมดลูกหนาผิดปกติและมะเร็งปากมดลูก เป็นยาที่สมควรเลือกในหญิงที่อายุต่ำกว่า 55 ปีหรือในหญิงที่มีระดูหมดก่อนกำหนด

Selective estrogen receptor modulators (SERMs); raloxifene ออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ estrogen (agonist) โดยจะจับกับ estrogen receptor ในบางตำแหน่งเนื้อเยื่อออกฤทธิ์ต้าน estrogen (antagonist) จึงลดความเสี่ยงการเกิดโรคมะเร็งเต้านมได้ raloxifene เป็น SERM ตัวเดียวที่คณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยรับรองให้ใช้รักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน raloxifene ลดความเสี่ยงการเกิดกระดูกสันหลังหัก แต่ไม่พบการลดกระดูกหักที่ตำแหน่งอื่นๆ

Calcitonin nasal spray เป็นฮอร์โมนที่สร้างจาก c cell ของต่อมไทรอยด์ โดยยับยั้งการสลายกระดูกด้วยการจับกับ calcitonin receptor ของเซลล์ osteoclast ลดอาการเจ็บปวดจากกระดูกสันหลังหักได้ โดยประสิทธิภาพเทียบเท่ายาแก้ปวด Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs)

Denosumab เป็น IgG2 monoclonal antibody ของมนุษย์ ซึ่งจะไปยับยั้งการจับกันของ RANKL กับ RANK ปกติการจับกันของ RANKL และ RANK เป็นกระบวนการสำคัญของการสลายกระดูก โดยยาจะไปแย่งจับกับ RANKL แทน RANK ส่งผลยับยั้งการพัฒนาเป็น osteoclast ทำให้การการสลายของกระดูกลดลง[45] ประสิทธิภาพดีในการลดความเสี่ยงกระดูกสันหลังและกระดูกที่มิใช่กระดูกสันหลังหัก

กระตุ้นการสร้างกระดูก ได้แก่

Teriparatide ลดความเสี่ยงกระดูกสันหลังและไม่ใช่กระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 65 และ 53 ตามลำดับ teriparatide ใช้ในกรณีโรคกระดูกพรุนชนิดรุนแรงและมีความเสี่ยงสูงมากต่อการเกิดกระดูกหักใหม่เท่านั้น และไม่ควรใช้ต่อเนื่องนานกว่า 2 ปีเนื่องจากไม่มีการศึกษาเกิน 2 ปี

ออกฤทธิ์ทั้ง 2 ทาง ได้แก่

Strontium ranelate ระยะเวลา 3 ปีลดกระดูกสันหลังหักใหม่ กระดูกที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง และกระดูกสะโพกลงได้ร้อยละ 40-50, 16, 36 ตามลำดับ

Calcium ร่วมกับ vitamin D สามารถลดความเสี่ยงกระดูกหักได้เมื่อได้รับแคลเซียมไม่ต่ำกว่า 1,000 มิลลิกรัมและวิตามินดีๆไม่ต่ำกว่า 800 IU ต่อวัน โดยลดความเสี่ยงกระดูกสะโพกและกระดูกที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังหักได้ แต่ไม่ลดกระดูกสันหลังหัก ซึ่งผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนทุกคนควรได้รับแคลเซียมและวิตามินดีอย่างเพียงพอและสม่ำเสมอ

Vitamin K2 (menatetrenone) ลดการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ ไม่มีผลต่อกระดูกอื่นๆ

ประสิทธิภาพในการป้องกันกระดูกหักแต่ละตัวในการป้องกันกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆ [17, 46] แสดงดัง ตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพของยาที่กระดูกตำแหน่งต่างๆ

ยา	กระดูกสันหลัง	กระดูกที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง	กระดูกสะโพก
1.Bisphosphonates			
1.1 alendronate	√	√*	√*
1.2 risedronate	√	√*	√*
1.3 ibandronate	√*	-	-
1.4 zoledronic acid	√	√	√
2.Estrogen/Progestin	√	√	√
3.Raloxifene	√	-	-
4.Calcitonin	√	-	-
5.Strontium ranelate	√	√	√
6.Vitamin K2	√	-	-
7.Denosumab	√	√	√
8.Teriparatide	√*	√*	√*

หมายเหตุ – หมายถึง No effect demonstrated

* หมายถึง เฉพาะผู้หญิงที่เคยมีประวัติกระดูกสันหลังหัก

ผลข้างเคียงของยาและข้อควรระวังในการใช้ยาแต่ละชนิด[17] แสดงดัง ตารางที่ 3 ส่วน menatetrenone ไม่มีอาการข้างเคียงที่สำคัญ แต่ต้องระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin เนื่องจากทำให้ warfarin ทำงานลดลง Calcitonin nasal spray ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง พบเพียงการระคายเคืองของเยื่อบุจมูก อาการร้อนวูบวาบ

ตารางที่ 3 ผลข้างเคียงของยาและข้อควรระวังในการใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุนแต่ละชนิด

ยา	ผลข้างเคียง	ข้อควรระมัดระวัง
Bisphosphonates	-ระบบทางเดินอาหาร มักมีอาการไม่รุนแรง ได้แก่ กลืนลำบาก, การอักเสบของหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร [11] non-ulcer dyspepsia ภาวะกรดไหลย้อน คลื่นไส้ อาเจียน แสบท้อง -ระบบกระดูก รายงานการเกิดกระดูกขากรรไกรเน่า (osteonecrosis of the jaws) แต่พบได้น้อยในขนาดที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน ส่วนใหญ่พบในยาฉีดที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งซึ่งใช้ยาในขนาดที่สูงกว่า -กระดูกหักที่ผิดปกติ (atypical femoral fracture) เกิดในกลุ่มที่ใช้ยาเป็นระยะ	-ยา alendronate และ risedronate จะต้องปฏิบัติตามข้อเหล่านี้ ต้องรับประทานตอนท้องว่าง ตอนเช้า กับน้ำเปล่า (ไม่ใช้ของเหลวอื่น) 240 ซีซี รอหลังจากทานยาอย่างน้อย 30 นาทีก่อนกินหรือดื่มหรือทานยาตัวอื่นและในระหว่างนี้ผู้ป่วยต้องอยู่ในท่าตั้งตรง(นั่งหรือยืน) ส่วน ibandronate รับประทานเหมือนกัน แต่ต้องนั่ง/ยืนท่าตรงอย่างน้อย 60 นาที [11] -ข้อห้ามใช้ (contraindication)

ยา	ผลข้างเคียง	ข้อควรระมัดระวัง
	เวลานาน (≥5 ปี) -ปฏิกิริยาหลังได้รับยา (post dose reaction) ซึ่งพบได้บ่อยในยาฉีด แบบรับประทานเดือนละครั้งอาจพบได้เล็กน้อย ได้แก่ อาการไข้ ปวดกล้ามเนื้อและข้อ คล้ายเป็นไข้หวัดใหญ่มักพบในการให้ยาครั้งแรก อาการจะหายได้เองใน 2-3 วัน	bisphosphonates ทุกตัว ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มี estimated GFR ต่ำกว่า 30-35 ml/min. zoledronic acid ข้อห้ามใน creatinine clearance น้อยกว่า 35 mL/minหรือมีความบกพร่องของไตเฉียบพลัน[11]
Raloxifene	-การอุดตันของหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) เพิ่ม hot flash และตะคริวที่ขา[11]	-ไม่ควรใช้ในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเส้นเลือดอุดตัน
Strontium ranelate	-การอุดตันของหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) -ถ่ายเหลว แต่ไม่ได้เป็นสาเหตุที่ทำให้ต้องหยุดยา	-ไม่ควรใช้ในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเส้นเลือดอุดตัน
Calcitonin	-เลือดกำเดาไหล, rhinitis(เยื่อจมูกอักเสบ), ปฏิกิริยาแพ้(allergic reactions)ในผู้ที่มีประวัติแพ้ salmon -เพิ่มความเสี่ยงการเกิด malignancies เล็กน้อยจาก mata-analysis 21 RCT[11]	เฝ้าระวังอาการข้างเคียงจากยา
Estrogen/Hormone Therapy (ET/HT)	-เพิ่มความเสี่ยง myocardial infarction, stroke, invasive breast cancer, pulmonary emboli และ deep vein thrombosis[11]	เฝ้าระวังอาการข้างเคียงจากยา
Denosumab	-hypocalcemia -ความเสี่ยงติดเชื้อผิวหนังที่รุนแรง (cellulitis) และผื่นผิวหนัง -atypical femoral fracture -osteonecrosis of the jaws	เฝ้าระวังอาการข้างเคียงจากยา
Teriparatide	-ระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้น -รายงาน osteosarcoma เพิ่มขึ้นจากการศึกษาในหนูโดยให้ขนาด 20 เท่าของการใช้ยาในคน เป็นระยะเวลา 20 เดือน -ระดับแคลเซียมในเลือดและในปัสสาวะ	-ควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่เป็นโรคเก๊าท์ -ควรใช้ในคนอย่างระมัดระวัง ห้ามใช้ยานานกว่า 2 ปีและไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงใน

ยา	ผลข้างเคียง	ข้อควรระมัดระวัง
	สูงขึ้นเล็กน้อย แต่ไม่มีรายงานการเกิดนิ่วในไตเพิ่มขึ้น -ตะคริวที่ขา, คลื่นไส้และอาเจียน	การเกิด osteosarcoma เช่น paget's disease, ผู้ที่เคยได้รับการฉายแสงบริเวณกระดูก, ผู้มีระดับ alkaline phosphatase สูงโดยไม่ทราบสาเหตุแน่ชัดและในเด็กที่ epiphysis ยังไม่ปิด -ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคมะเร็งภายใน5ปี ต้องมีการตรวจ serum creatinine, serum calcium และ PTH จะต้องปกติ

ยาที่ U.S.FDA อนุมัติในการป้องกันและ/หรือรักษาโรคกระดุกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน ได้แก่ bisphosphonates (alendronate, alendronate plus D, ibandronate, risedronate and zoledronic acid), calcitonin, estrogens (estrogen and/or hormone therapy), estrogen agonist/antagonist (raloxifene), tissue-selective estrogen complex (conjugated estrogens/bazedoxifene), parathyroid hormone (PTH[1-34], teriparatide) และ The RANKL inhibitor; denosumab ไม่สนับสนุนการใช้ยาที่ไม่ได้รับการอนุมัติจาก U.S.FDA ได้แก่ calcitriol, genistein, bisphosphonates อื่นๆ (etidronate, pamidronate, tiludronate), PTH(1-84), sodium fluoride, tibolone และ strontium ranelate แต่ strontium ranelate ได้รับการอนุมัติให้รักษาโรคกระดูกพรุนในบางประเทศในยุโรปพบว่าลดการหักทั้งกระดูกสันหลังและไม่ใช่กระดูกสันหลังแต่กลไกการออกฤทธิ์ไม่ชัดเจน[11] ขนาดยาที่ได้รับการอนุมัติโดย U.S.FDA ในการรักษาผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนแสดงดัง ตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ยาที่ได้รับการอนุมัติโดย U.S.FDA ในการรักษาผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน

ยา	กลุ่มยา	ขนาดยารักษา
Alendronate	Bisphosphonates	ชนิดรับประทาน 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง หรือ 70 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง, 70 มิลลิกรัม+วิตามินดี3 (2,800 หรือ 5,600 IU) และเม็ดฟู่ 70 มิลลิกรัม
Ibandronate	Bisphosphonates	ชนิดรับประทาน 150 มิลลิกรัม เดือนละ 1 ครั้ง และชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 3 มิลลิกรัม ทุก 3 เดือน
Risedronate	Bisphosphonates	รับประทาน 5 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้งหรือ 35 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง หรือ 35 มิลลิกรัม+

ยา	กลุ่มยา	ขนาดยารักษา
		แคลเซียมคาร์บอเนต 500 มิลลิกรัม, 75 มิลลิกรัม 2 วันติดกันทุก 1 เดือน และ 150 มิลลิกรัม ทุก 1 เดือน
Zoledronic acid	Bisphosphonates	ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 5 มิลลิกรัม ทุก 1 ปี
Calcitonin	Salmon calcitonin	ชนิดพ่นจมูก (Intranasal spray) 200 IU ต่อวัน ชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous)
Estrogen/ Hormone Therapy	Hormone	ชนิดรับประทาน ชนิดแปะผิวหนัง (trandermal)
Raloxifene	Estrogen Agonist/Antagonist (SERMs)	รับประทานครั้งละ 60 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
Bazedoxifene	Tissue-Selective Estrogen Complex: Conjugated estrogens	0.45 มิลลิกรัม / 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
Teriparatide	Parathyroid Hormone	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 20 ไมโครกรัม วันละ 1 ครั้ง
Denosumab	RANKL Inhibitor	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 60 มิลลิกรัม ทุก 6 เดือน

ยาที่ใช้ในการป้องกันกระดูกหักในผู้ที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนตามแนวทางของ National Institute for Health and Care Excellence 2014 (NICE 2014) แนะนำให้ใช้ยา alendronate, etidronate, risedronate, raloxifeneและ strontium ranelate โดยพิจารณาให้ใช้ alendronate เป็นอันดับแรก สำหรับการป้องกันกระดูกหักในผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกหักแนะนำ alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene strontium ranelate และ teriparatide[21] และแนะนำให้ใช้ denosumab สำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการป้องกันกระดูกหักทั้งในผู้ที่เคยไม่มีประวัติกระดูกหักและมีประวัติกระดูกหักแสดงดัง ตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ยาที่ใช้ในการป้องกันกระดูกหักชนิดปฐมภูมิในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนตามแนวทางของ NICE 2014

การป้องกันกระดูกหัก	ยาที่ใช้ในการป้องกันกระดูกหักตามแนวทางของ NICE 2014
ชนิดปฐมภูมิ(ผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหัก)	alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate และ denosumab
ชนิดทุติยภูมิ(ผู้ที่มีประวัติกระดูกหัก)	alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene strontium ranelate, denosumab และ teriparatide

2.1.10 แนวทางติดตามผลการรักษา

การประเมินการตอบสนองต่อยาในประเทศไทยประเมินได้ 2 วิธี ได้แก่ การตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูก (BMD) และ การตรวจประเมินด้วยดัชนีชีวเคมีของกระบวนการสร้างและสลายกระดูก (Biochemical makers of bone turnover)

การตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูก (BMD)

BMD เป็นการประเมินความแข็งแกร่งของกระดูกวิธีหนึ่ง โดยปกติแล้วการวัด BMD สามารถใช้ในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน ใช้ในการประเมินความเสี่ยงของโรคกระดูกพุรนและยังสามารถติดตามการรักษาได้ด้วย มีเครื่องมือหลายชนิดที่ใช้ในการตรวจความหนาแน่นกระดูก แต่เครื่องมือวัดความหนาแน่นที่องค์การอนามัยโลกแนะนำคือ Dual Energy X-ray Absorptionmetry (DXA) โดยเครื่อง axial DXA ระยะห่างการตรวจประเมิน 2 ครั้งจะต้องห่างกันไม่น้อยกว่า 1 ปี ค่า BMD จะต้องเพิ่มขึ้นหรืออย่างน้อยต้องคงที่[7, 17] หากค่า lumbar spine BMD หรือ total hip หรือ femoral neck BMD ลดลงปีละมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 และ 5 ตามลำดับภายหลังได้รับการรักษานานกว่า 1 ปีถือว่ามีการลดลงของ BMD เกิดขึ้นจริงและผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยานั้น

การตรวจประเมินด้วยดัชนีชีวเคมีของกระบวนการสร้างและสลายกระดูก

มีประโยชน์ในการติดตามผลการรักษาได้รวดเร็ว ไม่ต้องใช้เวลาอย่างน้อย 1 ปีเหมือน BMD การวัดค่าเริ่มต้นก่อนทำการรักษาและเปรียบเทียบกับหลังการรักษาโดยแนะนำให้ประเมินภายหลังการรักษา สามารถตรวจติดตามผลการรักษาได้ที่ 3 เดือนและ 1 ปี นอกจากนี้ยังช่วยในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักได้โดยใช่ร่วมกับ BMD ได้ ตรวจวัดก่อนให้ยาและหลังให้ยาไม่น้อยกว่า 3 เดือน การเปลี่ยนแปลงร้อยละ 30-40 จึงจะถือว่ามีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น หากเกิดกระดูกหักเพียงอย่างเดียวไม่ถือว่าการรักษาล้มเหลว[17] นอกจากนี้การประเมินความถูกต้องของการใช้ยาและความสม่ำเสมอของการได้ยาถือว่ามีความสำคัญเนื่องจากส่งผลต่อประสิทธิภาพของยา การได้รับยาที่ถือว่าใช้ได้ต้องได้รับยาอย่างถูกต้องอย่างน้อยร้อยละ 80 ในหนึ่งปี (medication possession ratio; MPR ≥ 80%)[17] ระยะเวลาการรักษายังไม่มีข้อตกลงที่แน่ชัด ขึ้นกับหลายปัจจัย หลักการทั่วไปคือ การให้ยาจนกว่าความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักจะลดลงถึงจุดที่น่าพอใจ หากไม่มีการเกิดกระดูกหักใหม่เลยระหว่างที่ได้รับยา การตรวจ BMD เพิ่มขึ้นในเกณฑ์ที่น่าพอใจ ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยาดี สามารถปรับเปลี่ยนปัจจัยเสี่ยงได้ รวมทั้งการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมให้มีการออกกำลังกายและการรับประทานอาหารที่เหมาะสม ก็สามารถหยุดยาที่ประมาณ 5 ปีได้ (drug holiday) โดยไม่หยุดการดูแลผู้ป่วย โดยแพทย์จะต้องตามดูผู้ป่วยไปตลอด โดยระหว่างนี้ต้องมีการประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยเสมอ อาจมีการตรวจ BMD และ/หรือ bone turnover maker ทุก1-2 ปี หากความเสี่ยงกลับมาอีก สามารถเริ่มให้ยาได้อีก[17]

2.2 การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ (Health economic evaluation หรือ phamacoeconomic evaluation) เป็นเครื่องมือชนิดหนึ่งที่ใช้ในการตัดสินใจเชิงนโยบายสุขภาพ โดยผู้มีอำนาจตัดสินใจ เนื่องจากผู้บริหารและผู้กำหนดนโยบายของระบบสุขภาพในหลายประเทศ

รวมทั้งประเทศไทยให้ความสำคัญกับค่าใช้จ่ายทางด้านสุขภาพ เนื่องจากทรัพยากรและงบประมาณทางด้านสุขภาพมีอยู่อย่างจำกัด (อัตราส่วนที่ใช้ในการพัฒนาประเทศและงบประมาณด้านสุขภาพควรมีความสมดุลกัน) จึงต้องมีการจัดสรรทรัพยากรที่มีอยู่อย่างจำกัดให้เกิดประโยชน์สูงสุด เครื่องมือสำหรับการวิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์ทางการแพทย์จากเทคโนโลยีด้านสุขภาพจึงถูกนำมาใช้ในการประเมินความคุ้มค่าของมาตรการที่ใช้ในการรักษา มีวัตถุประสงค์เพื่อจัดสรรทรัพยากรที่มีอยู่อย่างจำกัดให้มีประสิทธิภาพโดยการจัดลำดับความสำคัญของเทคโนโลยีด้านสุขภาพให้มีความโปร่งใสและชัดเจน การพิจารณาความคุ้มค่าเป็นเกณฑ์จัดลำดับความสำคัญลำดับแรกๆ เนื่องจากเป็นหลักการพื้นฐานที่เปรียบเทียบผลลัพธ์ที่เพิ่มขึ้นกับทรัพยากรที่ใช้ไปในมาตรการนั้นๆ ช่วยในการกำหนดนโยบายด้านสุขภาพเพราะในทางเศรษฐศาสตร์นั้นทรัพยากรล้วนมีอยู่อย่างจำกัดควรก่อใช้ให้เกิดประโยชน์สูงสุด โดยแนะนำให้เปรียบเทียบมาตรการที่ใช้ในการรักษานั้นๆกับการรักษาในปัจจุบันที่ใช้อย่างแพร่หลายเป็นแนวทางปฏิบัติในปัจจุบัน การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์มีทั้งหมด 4 วิธี ได้แก่ การวิเคราะห์ต้นทุนต่ำสุด (cost minimization analysis; CMA), การวิเคราะห์ต้นทุนผลได้ (cost benefit analysis; CBA), การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (cost effective analysis; CEA) และการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost utility analysis; CUA) CMA จะใช้ได้ก็ต่อเมื่อประสิทธิผลเท่ากันไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจึงเปรียบเทียบต้นทุนว่ามาตรการใดต้นทุนต่ำกว่า ในทางปฏิบัติเป็นไปได้ยากที่ผลลัพธ์จะเหมือนกัน CBA จะประเมินต้นทุนและผลลัพธ์เปรียบเทียบเป็นหน่วยเดียวกันคือเงิน แต่อาจมีความขัดแย้งในแง่ของความรู้สึกในการแปลงผลลัพธ์เป็นรูปตัวเงิน CEA เป็นการเปรียบเทียบต้นทุน (หน่วยของเงิน) และผลลัพธ์ โดยผลลัพธ์หน่วยเป็นประสิทธิผลทางคลินิก เช่น จำนวนผู้ป่วยที่หายจากโรค จำนวนปีชีวิตที่เพิ่มขึ้น (life year gained) หากใช้ CEA เปรียบเทียบโรคที่วัดผลลัพธ์ต่างกันก็จะไม่สามารถเปรียบเทียบกันได้ CUA เปรียบเทียบต้นทุน(หน่วยเงิน)และผลลัพธ์เป็นค่าอรรถประโยชน์ ซึ่งทำให้สามารถเปรียบเทียบหลายโรคได้เนื่องจากผลลัพธ์เป็นหน่วยเดียวกัน คู่มือของประเทศไทยเสนอแนะการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์เป็นหลัก สำหรับคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพของต่างประเทศแนะนำให้ใช้วิธี CEA และ CUA มากที่สุด

2.2.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis; CUA)

การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์แบบเต็มรูปแบบ (full economic evaluation) คือ การวิเคราะห์ทั้งต้นทุนและผลลัพธ์ ซึ่งต้นทุนวัดหน่วยเป็นจำนวนเงินและผลลัพธ์ทางสุขภาพวัดหน่วยเป็นค่าอรรถประโยชน์ (utility) โดยเปรียบเทียบระหว่างทางเลือกตั้งแต่ 2 ทางเลือกขึ้นไป ผลลัพธ์จะวัดออกมาจะเป็นปีสุขภาวะ (Quality-adjusted life years; QALYs) ซึ่งเป็นผลลัพธ์ที่นิยมใช้ใน CUA ได้มาจาก จำนวนปีชีวิตคูณด้วยอรรถประโยชน์ (utility)ในแต่ละสถานะทางสุขภาพนั้นๆ นอกจากนี้ยังมีหน่วยเป็น ปีชีวิตที่ทุพพลภาพ (disability-adjusted life year, DARYs) บางครั้ง CUA ก็ถูกเรียกว่า “CEA” CUA สามารถเปรียบเทียบผลลัพธ์ได้ทั้งเชิงปริมาณและคุณภาพ CEA ไม่สามารถเปรียบเทียบผลได้ของทางเลือกที่มีวัตถุประสงค์ต่างกันได้เนื่องจากเป็นคนละหน่วยกันเช่น โรคเบาหวานผลลัพธ์วัดเป็นค่าระดับน้ำตาลในเลือดที่ลดลงแต่โรคมะเร็งวัดผลลัพธ์เป็นปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น แต่ CUA วัดผลลัพธ์เป็นค่าอรรถประโยชน์เป็นหน่วย

เดียวกันจึงนำมาเปรียบเทียบกันได้ เป้าหมายในการวิเคราะห์ทั้ง CEA และ CUA คือทำให้เกิดผลได้ทางสุขภาพสูงสุดจากทรัพยากรที่มีอยู่อย่างจำกัด โดยวัดผลออกมาเป็นค่า อัตราส่วนระหว่างส่วนต่างของต้นทุนและประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost Effectiveness Ratio; ICER) คือ ต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อจำนวนปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น 1 ปี จากสูตรคำนวณดังนี้

$$ICER = \frac{\text{ต้นทุนเมื่อรักษาด้วยยาทางเลือก - ต้นทุนตัวเปรียบเทียบ}}{\text{ปีสุขภาวะเมื่อรักษาด้วยยาทางเลือก - ปีสุขภาวะตัวเปรียบเทียบ}}$$

การประเมินต้นทุน

ต้นทุนที่นำมาคิดวิเคราะห์ขึ้นกับมุมมองในการรักษาเป็นสำคัญในการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ ต้นทุนต้องครอบคลุมตามมุมมองที่ศึกษา ได้แก่ มุมมองผู้ป่วย (first party) มุมมองผู้ให้บริการ (provider) มุมมองผู้จ่ายเงิน (third party) มุมมองของนายจ้าง (employer) มุมมองของรัฐบาล (government) และมุมมองทางสังคม (societal) คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยแนะนำมุมมองทางสังคม[47] มุมมองทางสังคมประกอบด้วยต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์และต้นทุนทางอ้อม ดังนี้

ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical costs) หมายถึง ทรัพยากรที่ใช้ไปอันเนื่องมาจากการดำเนินมาตรการทางสุขภาพที่ทำการศึกษา ซึ่งครอบคลุมต้นทุนในการรักษา ตัวอย่างยารักษาโรคกระดูกพรุนเพื่อป้องกันกระดูกหัก ครอบคลุมต้นทุนการวินิจฉัย การรักษา ได้แก่ ต้นทุนค่ารักษากระดูกหักแผนกผู้ป่วยใน (กระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง กระดูกข้อมือ) ต้นทุนค่ายารักษาโรคกระดูกพรุน ต้นทุนค่าบริการผู้ป่วยนอก ต้นทุนค่ารักษาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ต้นทุนการติดตามผลการรักษา ฯลฯ

ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (direct non-medical costs) หมายถึง ค่าใช้จ่ายที่ผู้ป่วยจ่ายเอง (out-of-pocket expenses) สำหรับสินค้าและบริการที่นอกเหนือจากการดูแลทางการแพทย์ เช่น ค่าเดินทาง ค่าอาหาร สิ่งอำนวยความสะดวกทั้งการปรับปรุงบ้านเพื่ออำนวยความสะดวกในการใช้ชีวิตจากการเกิดกระดูกสันหลังหักและกระดูกสะโพกหัก ค่าอุปกรณ์การแพทย์ที่ผู้ป่วยต้องซื้อมาใช้เพื่ออำนวยความสะดวก ได้แก่ ไม้เท้า รถเข็น ฯลฯ ต้นทุนการดูแลอย่างไม่เป็นทางการ (cost of informal care) จากการจ้างคนมาดูแล ค่าดูแลรายชั่วโมงที่ญาติต้องดูแล
ต้นทุนทางอ้อม (indirect costs) หมายถึง ผลิตภาพที่สูญเสียไปอันเนื่องมาจากการป่วยหรือการเสียชีวิต ไม่ว่าจะเป็นการผลิตที่มีการจ่ายค่าตอบแทนหรือไม่ก็ตาม เช่น ผลิตภาพที่สูญเสียจากการขาดงานเพราะป่วย การพิการแบบถาวร หรือการเสียชีวิตในวัยทำงาน

การวัดอรรถประโยชน์ (utility)

การวัดอรรถประโยชน์เพื่อประเมินคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวกับสุขภาพ บ่งบอกถึงความพึงพอใจ (preferences) ต่อสถานะทางสุขภาพนั้นๆ[47] สำหรับการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของเทคโนโลยีด้านสุขภาพทั้งนี้คะแนนอรรถประโยชน์จะมีค่าอยู่ระหว่าง 0-1 โดยที่ 1 หมายถึงภาวะสุขภาพที่สมบูรณ์และ 0 หมายถึงการเสียชีวิต ค่าอรรถประโยชน์เข้าใกล้ 1 แสดงถึงคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าค่าอรรถประโยชน์ที่เข้าใกล้ 0 การนำคะแนนอรรถประโยชน์มาคูณกับปีที่จะมีชีวิตอยู่ในแต่ละ

สภาวะทางสุขภาพจะทำให้ได้จำนวนปีสุขภาวะ (quality-adjusted life years; QALYs) ซึ่งใช้เป็นตัวหารในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (CUA) คะแนนอรรถประโยชน์สามารถหาได้จากลายวิธี ได้แก่ การประเมินทางตรง เช่น visual analog scale (VAS), standard gamble (SG), time-trade off (TTO) และโดยวิธีทางอ้อมด้วยการใช้แบบสอบถามต่างๆ เช่น health utilities index (HUI), quality of well-being (QWB) และ EuroQol (EQ-5D) จากคู่มือประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพของประเทศต่างๆพบว่าวิธีการวัดอรรถประโยชน์ที่ได้รับความนิยมมากที่สุดคือ วิธี SG และ TTO ตามด้วยวิธี EQ-5D,VAS,HUI ตามลำดับ สำหรับข้อเสนอแนะสำหรับคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพในประเทศไทยแนะนำให้ใช้แบบสอบถาม EQ-5D เป็นวิธีที่เหมาะสมมากที่สุด [47] เพราะจากการศึกษาเปรียบเทียบกับเครื่องมือวัดอรรถประโยชน์ทางตรง ได้แก่ SG และ TTO พบว่าค่อนข้างเข้าใจยากและต้องใช้ผู้สัมภาษณ์ที่ถูกฝึกมาเป็นอย่างดีหรือเครื่องมือวัดอรรถประโยชน์ทางอ้อม HUI และ QWB เป็นแบบสอบถามที่ค่อนข้างยาวซึ่งอาจเป็นภาระต่อผู้ตอบ จากการศึกษาเปรียบเทียบคุณสมบัติในการวัดคุณภาพชีวิตเครื่องมือ EQ-5D VAS และ SG พบว่า EQ-5D เป็นเครื่องมือที่ง่ายที่สุด คะแนนเต็ม 5 คะแนนคือง่ายสุด EQ-5D ง่ายที่สุด (4.15±0.67คะแนน) รองลงมาเป็น VAS (4.03±0.64คะแนน) และ SG (3.68±0.67คะแนน) และเมื่อเปรียบเทียบกับการประเมินทางตรงพบว่าการประเมินทางตรงนั้นผู้ตอบต้องมีทักษะที่เกี่ยวกับตัวเลขหรือการใช้เหตุผลในเชิงปริมาณ และอารมณ์ส่งผลต่อความถูกต้องของการวัดทางตรง จากปัญหานี้จึงมีการวัดอรรถประโยชน์ทางอ้อมโดยที่ผู้ตอบเพียงตอบแบบสอบถามนั้นๆ จากนั้นจะถูกนำมาคำนวณจากสูตรที่มีอยู่ และ EQ-5D ยังมีความถูกต้อง ความแม่นยำ และความไวต่อการเปลี่ยนแปลงทางสุขภาพอยู่ในเกณฑ์ที่ดีและยอมรับได้และนำคำตอบในแต่ละมิติที่ผู้ตอบเลือกมาคำนวณหาอรรถประโยชน์ด้วยวิธีทางตรงจากการสำรวจในประชากรทั่วไปจำนวนมากที่มีมาก่อนหน้านี้ EQ-5D เป็นวิธีวัดอรรถประโยชน์ทางอ้อม (indirectly measured utility methods) ประกอบด้วยมิติทางสุขภาพ 5 มิติคือ การเคลื่อนไหว (mobility) การดูแลตนเอง (self-care) การทำกิจกรรมในชีวิตประจำวัน (usual activity) ความเจ็บปวดและความไม่สุขสบาย (pain/discomfort) และความวิตกกังวลและซึมเศร้า (anxiety/depression) โดยในแต่ละมิติจะมีตัวเลือกอยู่ 3 ระดับ คือ ไม่มีปัญหา มีปัญหาปานกลางและปัญหาอย่างมาก โดยประกอบด้วย 2 ขั้นตอนคือ ให้ผู้ตอบประเมินภาวะสุขภาพของตนเองจากเครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตทางด้านสุขภาพ จะใช้เวลาประมาณ 1 นาที และผู้วิจัยนำมาวิเคราะห์ตามสมการคำนวณคะแนนอรรถประโยชน์ EQ-5D เป็นแบบประเมินคุณภาพชีวิตทั่วไป ไม่เฉพาะเจาะจงต่อโรคทำให้ใช้เปรียบเทียบค่าอรรถประโยชน์ระหว่างโรคได้

2.2.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่ใช้แบบจำลอง มีการใช้ค่าจากตัวแปรต่างๆ ได้แก่ ต้นทุน ค่าอรรถประโยชน์ ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนแปลงสถานะทางสุขภาพ มาคำนวณหาผลลัพธ์ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) และเนื่องจากตัวแปรเหล่านี้มีความไม่แน่นอนซึ่งอาจทำให้ผลลัพธ์คือค่าต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเปลี่ยนแปลงได้ ซึ่งอาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงไปมากหรือแทบไม่มีการเปลี่ยนแปลงของผลลัพธ์เลย หากพบว่าตัวแปรใดส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่า ICER มากก็ต้องมีการนำค่าตัวแปรนั้นมาใช้อย่างระมัดระวัง ดังนั้นควรมีการวิเคราะห์ความไวก่อนที่จะนำผล

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ไปใช้งาน การวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ 2 แบบ ได้แก่ การวิเคราะห์ความไวแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็นและการวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น

2.3 การคำนวณภาระงบประมาณ

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ (economic evaluation) เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เพื่อช่วยในการกำหนดนโยบายทางสุขภาพ อย่างไรก็ตามยังต้องคำนึงถึงงบประมาณด้วย เนื่องจากทรัพยากรมีอยู่อย่างจำกัด งบประมาณก็มีอยู่อย่างจำกัด หากมีนโยบายหลายอย่างที่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ก็จำเป็นต้องมีการจัดสรรงบประมาณอย่างเหมาะสม เรียงลำดับความสำคัญ เพราะงบประมาณมีไม่เพียงพอสำหรับคนทุกคน ประเด็นที่สำคัญคือความเสมอภาคและความเป็นธรรม ไม่เอื้อประโยชน์ให้กลุ่มคนเพียงบางกลุ่ม แต่เอื้อประโยชน์ให้คนส่วนใหญ่ในสังคม ความเป็นไปได้ของการเลือกใช้เทคโนโลยีสุขภาพนั้นๆ การคำนวณงบประมาณคิดได้จากคาดการณ์จำนวนประชากรเป้าหมายของโรคนั้นคูณกับงบประมาณในแต่ละปีที่เกิดขึ้นจากการวิเคราะห์อาจแบ่งย่อยเป็นค่ายาและค่ารักษาพยาบาลขึ้นกับลักษณะของโรคที่สนใจทำการศึกษา สำหรับการศึกษาการประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหักหากยามีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ก็จะนำมาคำนวณงบประมาณต่อไป หากให้ยาในกลุ่มประชากรเป้าหมายที่กำหนด

2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยารักษาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยที่เป็นโรคกระดูกพรุนโดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟ มีการศึกษาอย่างกว้างขวางในต่างประเทศ การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ในต่างประเทศจาก systematic review ของ Hilligmann M 2015 [48] ต้นทุนประสิทธิผลของยาในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนพบว่าการให้ยาเมื่อเปรียบเทียบกับไม่ได้ให้การรักษา การประเมินความคุ้มค่าส่วนใหญ่เป็นมุมมองของ Healthcare payer ในกลุ่มประชากรที่มีความหนาแน่นของกระดูกต่ำ การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าการให้ยามีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์(cost effective) ที่อายุ 60-65 ปีขึ้นไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มีประวัติกระดูกหัก เนื่องจากเมื่อมีกระดูกหักแล้วโอกาสการเกิดกระดูกหักซ้ำจะสูงกว่า การให้ยาจึงประสิทธิภาพในการป้องกันการหักได้มากกว่าในกลุ่มที่มีประวัติกระดูกหัก[23] ในบางการศึกษาพบว่า cost saving คือทั้งประสิทธิภาพของยาดีกว่าและต้นทุนถูกกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการไม่ได้รับการรักษาในบางช่วงอายุดังการศึกษาของ Borgstrom F 2010[23] การศึกษาต้นทุนประสิทธิผลของยา risedronate ในประเทศอังกฤษ มุมมองผู้ให้บริการ (Healthcare perspective) ที่ความเต็มใจจ่าย 30,000 ปอนด์ เปรียบเทียบกับการไม่ให้การรักษาในหญิงอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป พบว่าหญิงที่มีกระดูกหัก BMD T-score =-2.5 มีความคุ้มค่าทุกช่วงอายุ สำหรับหญิงที่ไม่มีประวัติกระดูกหัก BMD T-score =-2.5 และหญิงที่มีประวัติกระดูกหักแต่ไม่ทราบค่า BMD T-score มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่อายุเท่ากันคือเมื่อให้ยาที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป การศึกษาของ Pharm AN 2011[25] ศึกษาต้นทุนประสิทธิผลของยากลุ่ม bisphosphonates ชนิดรับประทานสำหรับหญิงที่ไม่มีประวัติกระดูกหักในสหรัฐอเมริกาที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ที่ความเต็มใจจ่าย 50,000 เหรียญสหรัฐพบว่ามีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในทุกช่วงอายุ และทำให้เกิด cost saving ที่อายุตั้งแต่ 75-85 ปีขึ้นไป

การศึกษาของ National Osteoporosis Society โดย Kanis JA และคณะ2008[24] ศึกษาต้นทุนประสิทธิผลของยา alendronate สำหรับโรคกระดูกพรุนเปรียบเทียบกับการไม่ให้การรักษา ผู้ป่วยหญิงอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้น ความเต็มใจจ่าย 30,000 ปอนด์ มุมมองของผู้ให้บริการ พบว่ามีความคุ้มค่าทุกช่วงอายุ ผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกหักมีความคุ้มค่ามากกว่าผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหักและผู้ที่มีกระดูกหักแบบทราบค่า BMD มีความคุ้มค่ามากกว่าไม่ทราบค่า BMD และพบว่าผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อนทั้งที่ทราบและไม่ทราบค่า BMD ที่อายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไปทำให้เกิด cost saving นอกจากนี้ยังพิจารณายาอื่นๆในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหักมาก่อนพบว่ายา alendronate มีความคุ้มค่ามากที่สุด รองลงมาเป็น raloxifene (คิดประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมด้วย), etidronate, risedronate, strontium ranelate, ibandronate daily ยาทุกตัวมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ แต่ ibandronate intermittent และ raloxifene (ไม่คิดประสิทธิภาพในการป้องกันมะเร็งเต้านม) ไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ อาการข้างเคียงที่เกิดจากยา bisphosphonates ก่อให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal) จำนวนน้อย ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา (placebo) ไม่นำมาคิดใน based case แต่คิดใน one way sensitivity พบว่ามีผลกระทบเพียงเล็กน้อยต่อผลการศึกษา ไม่ทำให้ผลการศึกษาเปลี่ยนแปลง[23, 25]

การศึกษาประเมินความคุ้มค่าของการคัดกรองและการรักษาโรคกระดูกพรุนในประเทศไทยที่ผ่านมาดังนี้ อุษาวดี มาลีวงศ์และคณะ ศึกษายาป้องกันกระดูกหักจำนวน 4 รายการเปรียบเทียบกับไม่ให้การรักษา(ได้รับแคลเซียมและวิตามินดี) ในปี พ.ศ.2552 ผลการศึกษา พบว่าไม่มียาตัวใดที่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โดยalendronate(ยาต้นแบบ)มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มต่ำที่สุด (คุ้มค่ามากที่สุด) ในมุมมองของรัฐบาลและมุมมองทางสังคม โดยมีค่าเท่ากับ 517,633 และ 507,830 บาทต่อปีสุขภาวะตามลำดับเมื่อเริ่มให้ยาอายุ 45 ปี โดยจะลดลงต่ำสุดเป็น 267,012 และ 269,964 บาทหากเริ่มยาที่อายุ 70 ปี รองลงมาเป็น risedronate, raloxifeneและ calcitonin พ่นจมูกตามลำดับ[15] ต่อมาปี พ.ศ.2554 สุรศักดิ์ ไชยสงค์และคณะ ได้ประเมินต้นทุนประสิทธิผลของยา alendronate ยาชื่อสามัญและ risedronate ยาต้นแบบซึ่งผลการศึกษาพบว่ายาไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในทุกช่วงอายุในมุมมองผู้ให้บริการสำหรับป้องกันกระดูกหักชนิดปฐมภูมิในหญิงวัยหมดประจำเดือนโดยอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของยาทั้ง 2 ตัวเมื่อเริ่มให้ที่ช่วงอายุต่างๆอยู่ระหว่าง 801,353 - 7,012,743 บาทต่อปีสุขภาวะ และ 1,727,023 - 13,967,461 บาทต่อปีสุขภาวะตามลำดับ[26] ต่อมาปี พ.ศ.2556 ปฤษฐพร กิ่งแก้วและคณะ ได้ทำศึกษาความคุ้มค่าของยาทั้งหมด 9 ตัวเนื่องจากมียา alendronate ที่เป็นยาสามัญในท้องตลาดและเพิ่มเติมสภาวะของโรคคือ กระดูกข้อมือหักซึ่งการศึกษาของอุษาวดี มาลีวงศ์และคณะไม่มีภาวะนี้ โดยเปรียบเทียบกับการใช้แคลเซียมและวิตามินดี ในผู้หญิงหมดประจำเดือนอายุ 50-85 ปี ทำการศึกษาในมุมมองทางสังคม พบว่า alendronate เป็นยาตัวเดียวที่มีความคุ้มค่าในการป้องกันกระดูกหักชนิดปฐมภูมิ โดยที่ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ113,000 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น โดยหากเริ่มให้ยาในอายุที่เพิ่มขึ้นความคุ้มค่าจะเพิ่มขึ้น ยาที่ให้ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มต่ำรองลงมาคือ tibolone, raloxifeneและ risedronateมีต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 537,000 882,000 และ 3,542,000 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นตามลำดับ ซึ่งยังไม่มีความคุ้มค่าในหญิงวัยหมด

ประจำเดือนอายุ 65 ปีขึ้นไป สำหรับการป้องกันชนิดทุติยภูมิ(ป้องกันกระดูกหักซ้ำ) ยา alendronate มีต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มต่ำที่สุด รองลงมาเป็น zeledronic acid โดยมีค่าเท่ากับ 336,000 และ 344,000 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น[20]

จากการศึกษาที่ผ่านมา การศึกษาในประเทศไทยพบว่าการให้ยา alendronate มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในการป้องกันกระดูกหักปฐมภูมิในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาที่ผ่านมายังไม่มีการศึกษาใดที่รวมเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse event) ที่สำคัญ การศึกษานี้จึงรวมเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาด้วยเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาเป็นสาเหตุทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลงและก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายตามมา รวมทั้งการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าภาระงบประมาณสูงอย่างมากหากให้ยาในหญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 65 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคกระดูกพรุน ซึ่งมีภาระงบประมาณเฉลี่ยปีละ 12,866 ล้านบาท (ผู้ป่วยจำนวน 1.18 ล้านราย) นอกจากนี้มีประเด็นข้อเสนอแนะจากผู้เชี่ยวชาญให้พิจารณายากลุ่ม bisphosphonates ชนิดรับประทาน ได้แก่ alendronate และ risedronate แทนการพิจารณาเฉพาะยา alendronate ตัวเดียว เนื่องจากมีประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ใกล้เคียงกัน และแนะนำให้พิจารณายา desosumab ยาฉีดเข้าใต้ผิวหนังปีละ 2 ครั้งซึ่งเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีและยังไม่เคยมีการประเมินความคุ้มค่าของยานี้ในประเทศไทยดังนั้นการประเมินความคุ้มค่าในครั้งนี้จึงทำการศึกษาโดยนำอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของยาแต่ละรายการเข้าไปในการศึกษาด้วย รวมถึงประเมินผลกระทบด้านงบประมาณในการรักษาด้วยยา เพื่อให้เกิดความคุ้มค่าและอยู่ในกรอบงบประมาณที่รัฐบาลสามารถจ่ายได้

มหาวิทยาลัยศิลปากร

บทที่ 3
วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาการประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหักนี้เป็นการประเมินโดยใช้แบบจำลองสถานะทางสุขภาพและรวบรวมข้อมูลตัวแปรเพื่อนำมาใช้ในแบบจำลอง วิธีดำเนินการวิจัยแบ่งเป็น 3 ส่วน ได้แก่

3.1 แบบจำลองสถานะทางสุขภาพ

3.2 ระยะเวลาในการศึกษา

3.3 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.4 ตัวแปรในการศึกษา

3.1 แบบจำลองสถานะทางสุขภาพ

3.1.1 รูปแบบการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ที่เรียกว่า แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov Model) ทำการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis; CUA) ของการใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุนทั้งหมด 4 ทางเลือก ได้แก่ bisphosphonates ชนิดรับประทานโดยรวมประสิทธิผลของยา alendronate และ risedronate (ประสิทธิผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[49] ได้รับการเสนอแนะมาจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญครั้งที่ 1 วันที่ 26 ตุลาคม พ.ศ. 2558), raloxifene, strontium ranelate และ denosumab เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ได้รับการรักษาตามปกติ (usual care) โดยทั้ง 2 กลุ่มได้รับแคลเซียมและวิตามินดี การศึกษานี้ใช้กลุ่มเปรียบเทียบเป็นแคลเซียมและวิตามินดีเนื่องจากในการรักษาโรคกระดูกพรุนเพื่อป้องกันกระดูกหักในปัจจุบันยังไม่มียาตัวใดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ การรักษาในปัจจุบันส่วนใหญ่จึงเป็นการรักษาแบบไม่ใช้ยาและให้ผู้ป่วยได้รับแคลเซียมและวิตามินดีอย่างเพียงพอด้วยการเสริมแคลเซียมและวิตามินดีในผู้ที่ได้รับไม่เพียงพอ

3.1.2 การพัฒนาแบบจำลอง

แบบจำลองมาร์คอฟที่ใช้ในงานวิจัยวิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพที่เกิดขึ้นตลอดอายุขัยของผู้ป่วย โดยใช้การจำลองสถานะทางสุขภาพ (health state) ของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน 1 model ซึ่งเป็นผลสรุปมาจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญครั้งที่ 1 ในวันที่ 26 ตุลาคม พ.ศ.2558 ดังนี้

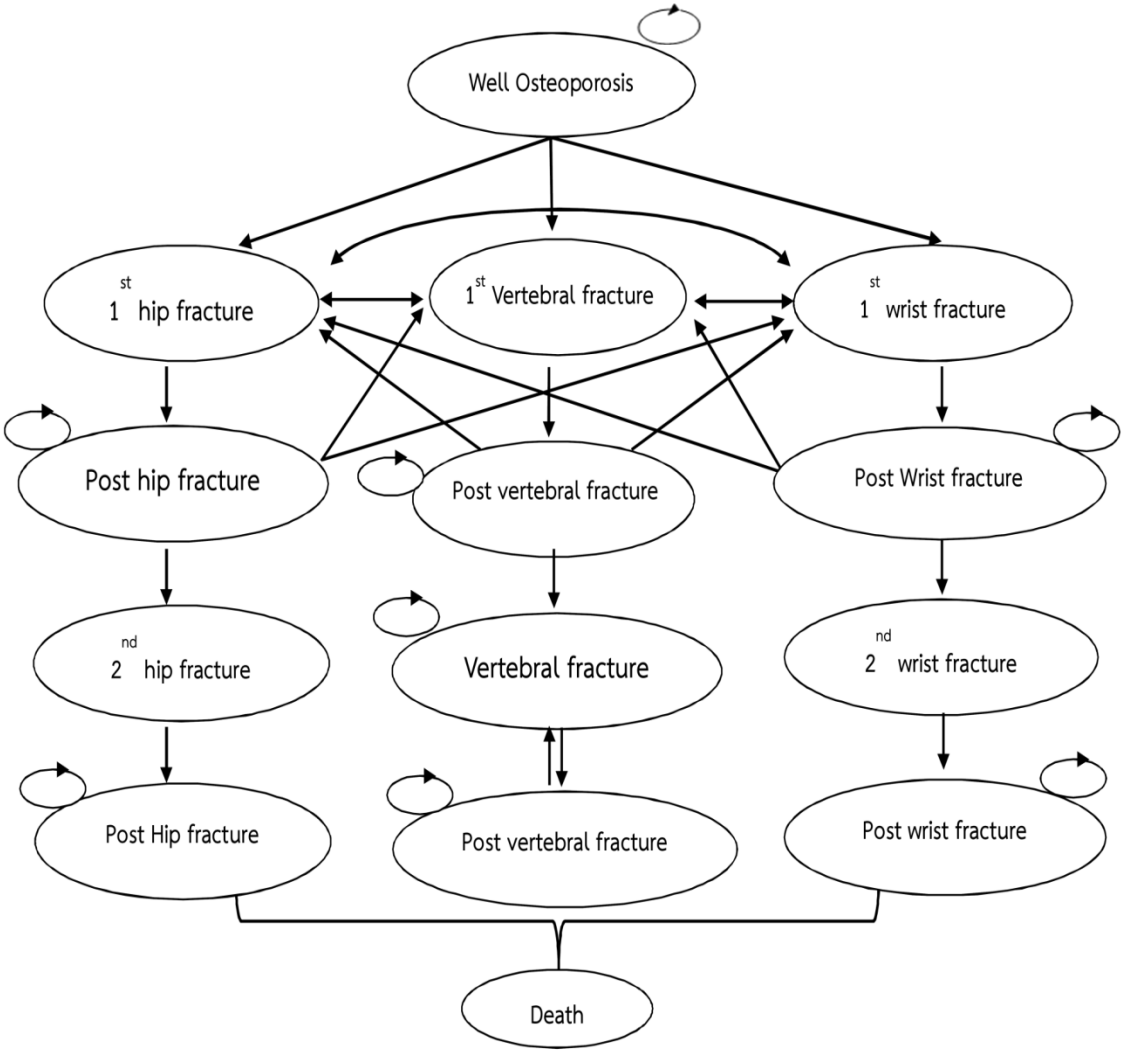
แบบจำลองประกอบด้วย 14 สถานะทางสุขภาพ ได้แก่ 1) well osteoporosis คือ สภาวะเริ่มต้นของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อน 2) 1st hip fracture คือ สภาวะการเกิดกระดูกหักครั้งที่ 1 ซึ่งเป็นการหักของกระดูกสะโพก 3) 1st vertebral fracture คือ

สภาวะการเกิดกระดูกหักครั้งที่ 1 ซึ่งเป็นการหักของกระดูกสันหลัง 4) 1st wrist fracture คือ สภาวะการเกิดกระดูกหักครั้งที่ 1 ซึ่งเป็นการหักของกระดูกข้อมือ 5) post hip fracture คือ สภาวะหลังการเกิดกระดูกสะโพกหัก 6) post vertebral fracture คือ สภาวะหลังการเกิดกระดูกสันหลังหัก 7) post wrist fracture คือ สภาวะหลังการเกิดกระดูกข้อมือหัก 8) 2nd hip fracture คือ สภาวะการเกิดกระดูกหักครั้งที่ 2 ซึ่งเป็นการหักของกระดูกสะโพก 9) n vertebral fracture คือ สภาวะการเกิดกระดูกหักตั้งแต่ครั้งที่ 2 เป็นต้นไปซึ่งเป็นการหักของกระดูกสันหลัง 10) 2nd wrist fracture คือ สภาวะการเกิดกระดูกหักครั้งที่ 2 ซึ่งเป็นการหักของกระดูกข้อมือ 11) post hip fracture คือ สภาวะหลังการเกิดกระดูกสะโพกหัก 12) post vertebral fracture คือ สภาวะหลังการเกิดกระดูกสันหลังหัก 13) post wrist fracture คือ สภาวะหลังการเกิดกระดูกข้อมือหัก 14) death คือ สภาวะการเสียชีวิต

ผู้ป่วยเพศหญิงอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปทุกคนที่เป็นโรคกระดูกพรุน (BMD T-score ≤-2.5) และไม่มีประวัติกระดูกหัก เริ่มเข้ามาในแบบจำลองเป็นผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่มีประวัติกระดูกหักอยู่ในสภาวะ Well osteoporosisในแต่ละรอบระยะเวลา (cycle length) 1 ปี ผู้ป่วยมีโอกาสอยู่ในสภาวะเดิม well osteoporosis หรือกระดูกหักเป็นครั้งแรก ได้แก่ 1st hip fracture, 1st vertebral fracture หรือ1st wrist fracture หรือ เสียชีวิต หลังจากเกิดกระดูกหัก 1 ปี ผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่จะไปสู่สภาวะหลังกระดูกหักในแต่ละตำแหน่งนั้นๆได้แก่ post hip fracture, post vertebral fracture, post wrist fracture หรือกระดูกหักใหม่ที่ตำแหน่งอื่นหรือเสียชีวิต จากสภาวะหลังกระดูกหักผู้ป่วยมีโอกาสจะไปสู่สภาวะกระดูกหักที่ตำแหน่งอื่นหรือกระดูกหักที่ตำแหน่งเดิมซ้ำครั้งที่ 2 ได้แก่ 2nd hip fracture, n vertebral fracture หรือ 2nd wrist fracture ในสภาวะนี้จะไม่เกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งอื่นอีก จะย้ายไปอยู่ที่สภาวะหลังกระดูกหักได้แก่ post hip fracture, post vertebral fracture หรือ post wrist fracture หรือเสียชีวิต แสดงดัง ภาพที่ 3

สมมุติฐานของแบบจำลอง คือ

1. ผู้ป่วยในแบบจำลองเริ่มต้นที่อายุ 50 ปี
2. ผู้ป่วยไม่มีการออกจากการศึกษา
3. การหักที่กระดูกสะโพกและกระดูกข้อมือจะสามารถเกิดขึ้นได้มากที่สุดจำนวน 2 ครั้ง
4. กระดูกสันหลังสามารถหักได้มากกว่า 2 ครั้งตลอดช่วงชีวิต
5. เมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาจะหยุดยาและประสิทธิผลของยาจะหมดไป
6. ผู้ป่วย 1 คนจะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาได้มากที่สุดเพียง 1 ชนิด
7. การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาทำให้คุณภาพชีวิตลดลงใน 1 ปีแรกและไม่มีผลต่ออัตราการตาย



ภาพที่ 2 แบบจำลองมาคอร์ฟแสดงการเปลี่ยนสถานะของสถานะสุขภาพ

3.1.3 มุมมองที่ใช้ในการวิเคราะห์

งานวิจัยนี้ใช้มุมมองทางสังคม (societal perspective) ในการวิเคราะห์ ต้นทุนที่นำมาพิจารณาจึงครอบคลุมทั้งต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical care cost) และต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ (non-direct medical care cost)

3.1.4 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์นี้ มีการกำหนดกรอบเวลา (time horizon) ให้มีระยะที่ครอบคลุมต้นทุนและผลลัพธ์ของการรักษา โดยจำลองสถานการณ์ตลอดชีพ (lifetime) กำหนดให้เหตุการณ์ต่างๆเกิดตามแบบจำลองมาร์คอฟจนผู้ป่วยที่เข้ามาในแบบจำลองทั้งหมดเสียชีวิตหรือมีอายุถึง 100 ปี และรอบระยะเวลา (cycle length)ในการเปลี่ยนแปลงในแต่ละสภาวะมีระยะเวลา 1 ปี และสำหรับการประเมินผลกระทบด้านงบประมาณกำหนดระยะเวลา 5 ปี

3.1.5 อัตราการปรับลด

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่มีระยะเวลามากกว่า 1 ปี จำเป็นต้องมีการปรับค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน เพื่อทำให้ค่าต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่ต่างกันสามารถเปรียบเทียบกันได้ งานวิจัยนี้ใช้อัตราลดที่ค่าอ้างอิง (reference case) ร้อยละ 3 ต่อปี[47] ตามที่แนะนำจากคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยปี พ.ศ. 2552

3.1.6 กรอบการวิเคราะห์

สำหรับการวิเคราะห์ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก การให้ยาในการรักษาทั้ง 4 ทางเลือกจะให้ยาเป็นระยะเวลา 5 ปี ประสิทธิภาพของยาจะคงที่ในระยะเวลา 5 ปีที่ได้รับยาและประสิทธิภาพของยาจะหมดไปหลังจากที่หยุดยา ยกเว้นยา bisphosphonates เมื่อใช้ยา 5 ปีประสิทธิภาพของยาจะคงที่ไปอีก 5 ปี เนื่องจากมีการศึกษาแบบ randomize control trial ในประชากรที่ได้รับยา bisphosphonates โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาต่อไปจนครบ 10 ปีและกลุ่มที่หยุดยาหลังจาก 5 ปีจนถึงปีที่ 10 พบว่าการเกิดกระดูกหักไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งกระดูกสันหลังชนิด clinical และ Morphometric vertebral fracture และกระดูกที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังหัก[50, 51] หากผู้ป่วยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา จะต้องหยุดยาทันทีและประสิทธิภาพของยาทุกตัวจะหมดไปหลังจากที่หยุดยาจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นั้นๆ

ตัวเปรียบเทียบคือ การรักษาตามปกติ (usual care) คือ ได้รับแคลเซียม 1,500 mg ทุกวันร่วมกับวิตามินดี 0.2 M IUต่อสัปดาห์

ยาทางเลือกในการให้การรักษาทั้งหมด 4 ทางเลือก โดยให้ยาร่วมกับได้รับแคลเซียม 1,500 mg ต่อวันร่วมกับวิตามินดี 0.2 M IUต่อสัปดาห์ ได้แก่

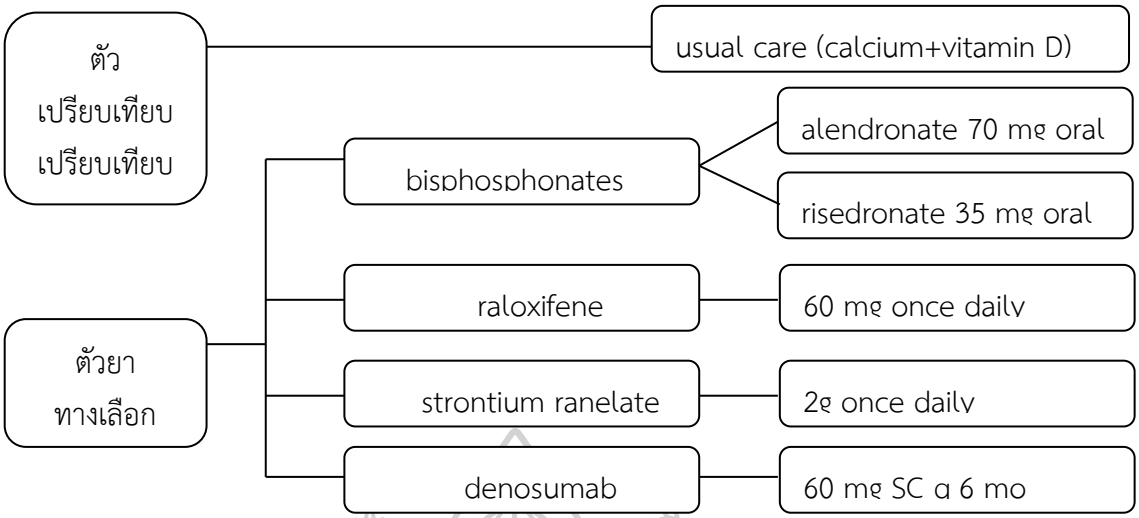
bisphosphonates ชนิดรับประทาน รับประทานครั้งละ 1 เม็ด สัปดาห์ละ 1 ซึ่งเป็นประสิทธิภาพรวมของ alendronate 70 mg และ risedronate 35 mg เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รวมของกลุ่มยา bisphosphonates ชนิดรับประทาน ส่วนต้นทุนค่ายาจะนำต้นทุนของยา alendronate 70 mg สัปดาห์ละ 1 ครั้งมาเป็นตัวแทนของกลุ่ม bisphosphonate เนื่องจากราคาต่ำกว่า ซึ่งหากผลการศึกษาพบว่ามีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จะเสนอยาทั้ง 2 ชนิดเข้าบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ ซึ่งจะทำให้มีการแข่งขันด้านราคา ซึ่งเป็นไปตามข้อเสนอจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญครั้งที่ 1 วันที่ 26 ตุลาคม พ.ศ.2558

raloxifene 60 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง

strontium ranelate 2 g รับประทานครั้งละ 1 ซอง วันละ 1 ครั้ง

denosumab 60 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนังครั้งละ 1 เข็ม (60mg) ทุก 6 เดือน (ปีละ 2 ครั้ง)

กรอบการวิเคราะห์แสดงดัง ภาพที่ 4



ภาพที่ 4 กรอบการวิเคราะห์ทางเลือกในการรักษา

3.1.7 ประชากร

ผู้หญิงไทยอายุ 50 ปีขึ้นไปที่ป่วยด้วยโรคกระดูกพรุนมีค่า BMD T-score ≤ -2.5 และไม่มีประวัติกระดูกหัก

3.2 ระยะเวลาในการศึกษา

เวลาที่ใช้ในการวิจัยประมาณ 9 เดือน เริ่มงานวิจัยตั้งแต่เดือน กันยายน พ.ศ.2558 และเสนอวิทยานิพนธ์/การค้นคว้าอิสระภายในเดือน กรกฎาคม พ.ศ.2559 แสดงดัง ตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ระยะเวลาในการศึกษา

การดำเนินงาน	ปีพ.ศ. 2558-2559								
	ก.ย. 58	ต.ค. 58	พ.ย. 58	ธ.ค. 58	ม.ค. 59	ก.พ. 59	มี.ค. 59	เม.ย. 59	พ.ค. 59
ทบทวนวรรณกรรม จัดทำโครงร่างการวิจัย	↔	↔							
ประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพัฒนาโครงร่างการวิจัย	↔	↔	↔						
เก็บข้อมูล	←	—	—	—	→				
วิเคราะห์ข้อมูล		←	—	—	—	→			
จัดทำรายงานผลการศึกษาเบื้องต้น						↔	↔	↔	
ตรวจสอบคุณภาพงานวิจัย						↔	↔	↔	
เสนอคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์และคณะอนุกรรมการฯ รวมถึงปรับปรุงงานวิจัยตามข้อเสนอแนะ								↔	↔
จัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์								↔	↔

3.3 การเก็บรวบรวมข้อมูลตัวแปร

ตัวแปรต่างๆที่ใช้ในแบบจำลอง ได้แก่ ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนแปลงสถานะทางสุขภาพ ได้แก่ โอกาสการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆ อัตราการตายจากกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆ อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาแต่ละชนิดและค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยในแต่ละสถานะทางสุขภาพ เป็นข้อมูลที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมข้อมูลในประเทศไทยเป็นหลัก หากไม่มีข้อมูลในประเทศไทยจะใช้ข้อมูลของต่างประเทศ ตัวแปรประสิทธิผลของยาได้จากข้อมูลการทำ systematic review และ meta-analysis โดยยา bisphosphonates ที่ทำการศึกษารวมประสิทธิผลของยาชนิดรับประทาน 2 ตัว ได้แก่ alendronate และ risedronate ซึ่งผู้เชี่ยวชาญแนะนำว่าสามารถรวมประสิทธิผลเป็นกลุ่ม bisphosphonates ได้เพราะช่วงประสิทธิผลใกล้เคียงกัน ต้นทุนในมุมมองทางสังคม ได้แก่ ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์และต้นทุนทางตรงที่มิใช่ทางการแพทย์ ได้จากข้อมูลในประเทศไทย ข้อมูลต้นทุนตรงด้านการแพทย์ ได้แก่ ค่ารักษาพยาบาลผู้ป่วยในกระดูกหักชนิดต่างๆและค่ารักษาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้จากหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง และต้นทุนทางตรงไม่เกี่ยวกับการแพทย์ได้จากการทบทวนวรรณกรรมและ standard cost list ค.ศ. 2009 ต้นทุนมีการปรับให้เป็นต้นทุนปีปัจจุบันคือ พ.ศ. 2558 : ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index: CPI) เป็นข้อมูลจากสำนักดัชนีเศรษฐกิจการค้า กระทรวงพาณิชย์ (เดือนเมษายน 2558) หมวดค่าตรวจรักษาและค่ายา สำหรับ ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ หมวดค่าใช้จ่ายส่วนบุคคล สำหรับ ต้นทุนทางตรงที่มิใช่ทางการแพทย์และต้นทุนทางอ้อม แสดงแหล่งที่มาของข้อมูลดัง ตารางที่ 7

มหาวิทยาลัยศิลปากร

ตารางที่ 7 ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษาและการเก็บข้อมูล

ข้อมูล	ตัวแปร	แหล่งที่มา
ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพในแบบจำลอง	- โอกาสเกิดกระดูกหักและความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดกระดูกหัก - อัตราการตายจากกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน	- คำนวณโดยใช้ตาราง FRAX ของคนไทย - ทบทวนวรรณกรรม - ทบทวนวรรณกรรม
ประสิทธิผล (efficacy)	- ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของยาในการป้องกันกระดูกหัก - เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยาที่นำมาพิจารณา - อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาแต่ละชนิด	- systematic review และ meta-analysis - ทบทวนวรรณกรรมและสอบถามผู้เชี่ยวชาญ - ทบทวนวรรณกรรม
อรรถประโยชน์	utility (คำนวณเป็น QALYs)	- ทบทวนวรรณกรรม
ต้นทุน	ต้นทุนทางตรงด้านการแพทย์ - ราคายา - ค่าบริการทางการแพทย์ - ค่ารักษาพยาบาลกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆและค่ารักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา ต้นทุนทางตรงไม่เกี่ยวกับการแพทย์ - ค่าเดินทาง - ค่าจ้างคนดูแลผู้ป่วย - ค่าปรับปรุงที่อยู่อาศัย	- ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (DMSIC) 2559 - Standard cost list[52] - ข้อมูลสำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ (สกส.) และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) - Standard cost list - ทบทวนวรรณกรรม - ทบทวนวรรณกรรม

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลโดยการคำนวณต้นทุนและประสิทธิผลของการให้ยาทางเลือกเปรียบเทียบกับการรักษาตามปกติ และเนื่องจากข้อมูลของตัวแปรที่มีความไม่แน่นอนจึงมีการวิเคราะห์ความแปรปรวนของตัวแปรด้วย และหากยาทางเลือกมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ การศึกษาครั้งนี้จะคำนวณผลกระทบต่อภาระงบประมาณในมุมมองของผู้จ่ายเงินเมื่อให้ยาทางเลือกเป็นระยะเวลา 5 ปี การวิเคราะห์ข้อมูลจึงแบ่งเป็น 3 หัวข้อ ดังนี้

3.4.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

3.4.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

3.4.3 การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ

3.4.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

การวิเคราะห์ผลทำได้โดยการคำนวณต้นทุนและประสิทธิผลของกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกับแคลเซียมและวิตามินดีทั้งหมด 4 ทางเลือก เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ได้รับการรักษาตามปกติ (ได้รับแคลเซียมและวิตามินดี) แสดงผลเป็นอัตราส่วนระหว่างส่วนต่างของต้นทุนและประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost Effectiveness Ratio; ICER) คือ ต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อจำนวนปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น 1 ปี โดยใช้สมการ

$$ICER = \frac{\text{ต้นทุนการรักษาด้วยยา - ต้นทุนการรักษาตามปกติ}}{\text{ปีสุขภาวะการรักษาด้วยยา - ปีสุขภาวะการรักษาตามปกติ}}$$

ผลการวิเคราะห์ที่ทำให้ยามีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สำหรับการวิจัยครั้งนี้ คือ ต้นทุนส่วนเพิ่มต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น 1 ปีหรือค่า ICER ไม่เกินเกณฑ์ความเต็มใจจ่ายที่ 1 เท่าของค่ารายได้ต่อหัวประชาชาติ (Gross National Income per Capita; GDP) ของประเทศไทย ณ ปัจจุบัน ปี พ.ศ. 2558 หรือเท่ากับ160,000 บาท สำหรับเกณฑ์การประเมินด้านเทคโนโลยีสุขภาพประเทศไทยได้กำหนดไว้ว่าความเต็มใจจ่ายไม่เกิน 3 เท่าของ GDP[47] หากยารักษามีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ผู้วิจัยก็จะทำการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณต่อไป แต่หากไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์คือค่า ICER มากกว่า 1 เท่าของ GDP จะมีการคำนวณหาราคายาที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่ความเต็มใจจ่าย 1 เท่าของ GDP ต่อไป

3.4.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

เนื่องจากการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของเทคโนโลยีและมาตรการด้านสุขภาพโดยวิธีการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลที่อาศัยแบบจำลอง (model-based cost-effectiveness analysis) ข้อมูลของตัวแปรในแบบจำลองมักมีความไม่แน่นอน การวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis) ของผลลัพธ์จึงถูกนำมาใช้ เพื่อแสดงให้เห็นว่าตัวแปรที่นำมาใช้ในแบบจำลองส่งผลต่อความแปรปรวนของผลลัพธ์มากน้อยเพียงใดเมื่อเปรียบเทียบกับค่าอ้างอิง (base case) ในการศึกษานี้ใช้วิธีทั้งแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น (non-probabilistic sensitivity analysis) จะใช้วิธีวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis) คือการผันค่าตัวแปรที่ใช้ทีละตัว โดยให้ตัวแปรอื่นๆในแบบจำลองมีค่าคงที่คือเท่ากับค่าอ้างอิง แสดงผลในรูปทอร์นาโด (Tornado diagram) การวิเคราะห์แบบนี้ทำให้ทราบว่าตัวแปรตัวใดมีอิทธิพลมากน้อยต่อค่า ICER ที่ศึกษาและแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis; PSA) PSA คือการเปลี่ยนแปลงค่าตัวแปรหลายๆตัวพร้อมๆกัน โดยการทำ Monte Carlo simulation ทำการสุ่มตัวแปรจำนวน 1,000 ครั้ง ด้วยโปรแกรม Microsoft Excelตามรูปแบบการกระจายข้อมูล โดยการวิจัยนี้ได้กำหนดรูปแบบการกระจายของตัวแปรความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพต่างๆดังนี้ ตัวแปรด้านผลลัพธ์ด้านสุขภาพหรือค่าอรรถประโยชน์เป็น beta distribution ตัวแปรต้นทุนเป็นการกระจายแบบ gamma

distribution หรือ normal distribution แสดงผลและนำเสนอผลการวิเคราะห์ด้วยกราฟความสัมพันธ์ระหว่างโอกาสที่จะคุ้มค่าของยากับความเต็มใจจ่ายที่ระดับต่างๆ (cost-effectiveness acceptability curve)

3.4.3 การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ

การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ เพื่อประมาณภาระงบประมาณ 5 ปีข้างหน้าหากมีการใช้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหัก ในมุมมองของผู้จ่ายเงิน (third party payer) ซึ่งจะทำการประเมินภาระงบประมาณเมื่อยามีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ หรือ ICER ไม่เกินความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น โดยคาดการณ์ประชากรเป้าหมายที่จะได้รับยาจากสถิติประชากรประเทศไทย ความชุกและอุบัติการณ์การเกิดโรคกระดูกพรุนในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่ช่วงอายุต่างๆ การคำนวณจะใช้ต้นทุนการรักษานำเสนอเป็น 3 ทางเลือก ได้แก่

ทางเลือกที่ 1 การให้ยากับผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนทุกคน โดยพิจารณาจากความชุกและอุบัติการณ์ของการมีภาวะดังกล่าว

ทางเลือกที่ 2 มีการให้ยากับผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญที่ระยะเวลา 10 ปี (10-year probability of a major osteoporosis-related fracture) มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20

ทางเลือกที่ 3 มีการให้ยากับผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี (10-year probability of a hip fracture) มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3

3.5 ตัวแปรความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

3.5.1 ความน่าจะเป็นในการเกิดกระดูกหัก

ข้อมูลความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพจากสถานะสุขภาพหนึ่งไปยังอีกสถานะสุขภาพหนึ่งของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนคือโอกาสการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆ ได้แก่ กระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง และกระดูกข้อมือ

โอกาสการเกิดกระดูกสะโพกหักและโอกาสการเกิดกระดูกสันหลังหัก เป็นข้อมูลมาจากแผนภูมิสำหรับดาวโหลด FRAX® องค์การอนามัยโลก ซึ่งจะจำเพาะในแต่ละประเทศขึ้นกับระบาดวิทยา แผนภูมินี้ใช้สำหรับผู้ชายและผู้หญิงอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป แสดงผลเป็นโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งสำคัญหัก (ได้แก่ กระดูกสันหลังหักที่มีอาการทางคลินิก (clinical vertebral) กระดูกสะโพก กระดูกแขนและกระดูกต้นแขนหัก) ที่ระยะเวลา 10 ปี(10-year probability of a major osteoporotic fracture) และโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี (10 year probability of a hip fracture) คิดได้โดยวิธีใช้ค่า BMD T-score ที่ตำแหน่งกระดูกคอสะโพก (femoral neck BMD) มาคำนวณด้วยซึ่งจะให้ค่าโอกาสเสี่ยงที่แม่นยำมากกว่าแบบไม่ใช้ BMD T-score

การศึกษานี้ได้มาจากค่า FRAX® ของคนไทย เป็นข้อมูลทางระบาดวิทยาในประเทศไทย ซึ่งดำเนินการโดย ศ.นพ.ฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุล และมีการทำเป็นแผนภูมิสำหรับดาวโหลด FRAX® ของ

องค์การอนามัยโลกให้ใช้สำหรับประเทศไทยแสดงผลเป็นตารางโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี และโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปี ซึ่งกำหนดให้โอกาสการเกิดกระดูกหักแปรผันตาม 3 ปัจจัย ได้แก่ อายุ BMD T-score และประวัติกระดูกหัก โดยกำหนดให้ค่า BMI คงที่เท่ากับ 24 กิโลกรัมต่อตารางเมตร[53] นอกจากนี้โอกาสเสี่ยงการเกิดกระดูกหักยังสัมพันธ์กับจำนวน Clinical risk factor (CRF)

สำหรับการวิจัยนี้กำหนดให้ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยเกิดกระดูกหักมี CRF เท่ากับ 0 และผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยมีประวัติกระดูกหักมาก่อนมี CRF เท่ากับ 1 โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี สำหรับผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหักและผู้ที่มีประวัติกระดูกหักแสดงดัง ตารางที่ 8 และ ตารางที่ 9 และโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปี สำหรับผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหักและผู้ที่มีประวัติกระดูกหักแสดงดัง ตารางที่ 10 และ ตารางที่ 11 ซึ่งพบว่าแนวโน้มอายุที่มากขึ้นและค่า BMD T-score ที่ลดลงเพิ่มโอกาสการเกิดกระดูกหักและผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกหักมีโอกาสเสี่ยงการเกิดกระดูกหักมากกว่าผู้ที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก

โดยนักวิจัยคำนวณโอกาสกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปีเป็นอัตราการเกิดกระดูกหักแต่ละปี และแปลงเป็นโอกาสการเกิดกระดูกหักต่อปีเพื่อนำค่า โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักต่อปีมาใช้ในแบบจำลอง แสดงวิธีการคำนวณดังสมการนี้

เปลี่ยนค่าความน่าจะเป็นการเกิดกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปีเป็นอัตราการเกิดกระดูกหักใน 1 ปี จาก

$$r=[\ln(1-p)]/t$$

เปลี่ยนอัตราการเกิดกระดูกหักใน 1 ปี เป็นความน่าจะเป็นการเกิดกระดูกหักใน 1 ปี จาก

$$p=1-\exp(-rt)$$

โดย r=อัตรา, p=ความน่าจะเป็น, t=เวลา

ค่าความน่าจะเป็นในการเกิดกระดูกหักใน 1 ปีจะขึ้นอยู่กับอายุและค่า BMD T-score หลังจากการคำนวณจะได้ตารางความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกสะโพกหักต่อปีในผู้ที่ไม่มีและมีประวัติกระดูกหักแสดงดัง ตารางที่ 12 และ ตารางที่ 13 ตามลำดับ ตารางความน่าจะเป็นของการเกิดกระดูกสำคัญหัก (clinical vertebral, กระดูกสะโพก กระดูกแขนและกระดูกต้นแขนหัก) ต่อปีในผู้ที่ไม่มีและมีประวัติกระดูกหักแสดงดัง ตารางที่ 14 และ ตารางที่ 15 ตามลำดับ

ตารางที่ 8 โอกาสการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหัก

primary prevention				
Probability of hip fracture at 10 years				
No CRF	BMD T-score of femoral neck			
Age	-4	3.5	-3	-2.5
50	8.20%	4.30%	2.20%	1.10%
55	9.10%	5.00%	2.70%	1.50%
60	10.00%	6.00%	3.40%	1.90%
65	11.00%	6.90%	4.00%	2.40%
70	13.00%	7.90%	4.90%	3.00%
75	14.00%	9.10%	5.90%	3.80%
80	12.00%	8.60%	5.90%	4.00%
85	9.10%	6.60%	4.70%	3.40%
90	5.80%	4.30%	3.30%	2.50%

ตารางที่ 9 โอกาสการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่มีประวัติกระดูกหัก

secondary prevention				
Probability of hip fracture at 10 years				
1 CRF	BMD T-score of femoral neck			
Age	-4	-3.5	-3	-2.5
50	17.00%	8.90%	4.70%	2.40%
55	17.00%	9.60%	5.30%	2.90%
60	18.00%	11.00%	6.10%	3.50%
65	19.00%	12.00%	7.20%	4.30%
70	25.00%	16.00%	10.00%	6.40%
75	44.00%	32.00%	23.00%	15.00%
80	41.00%	31.00%	23.00%	16.00%
85	32.00%	24.00%	18.00%	14.00%
90	22.00%	17.00%	13.00%	10.00%

ตารางที่ 10 โอกาสการเกิดกระดูกสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหัก

primary prevention				
Probability of major osteoporotic fracture at 10 years				
No CRF	BMD T-score of major osteoporotic			
Age	-4	-3.5	-3	-2.5
50	11.00%	7.30%	4.90%	3.60%
55	13.00%	8.80%	6.20%	4.60%
60	16.00%	11.00%	7.90%	6.00%
65	18.00%	13.00%	9.80%	7.40%
70	21.00%	16.00%	12.00%	9.10%
75	22.00%	17.00%	13.00%	10.00%
80	20.00%	16.00%	12.00%	9.30%
85	17.00%	13.00%	10.00%	8.30%
90	12.00%	9.80%	7.80%	6.30%

ตารางที่ 11 โอกาสการเกิดกระดูกสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปี ในผู้ที่มีประวัติกระดูกหัก

secondary prevention				
Probability of major osteoporotic fracture at 10 years				
1 CRF	BMD T-score of major osteoporotic			
Age	-4	-3.5	-3	-2.5
50	22.00%	14.00%	9.60%	6.90%
55	24.00%	16.00%	11.00%	8.40%
60	27.00%	19.00%	14.00%	10.00%
65	29.00%	21.00%	16.00%	13.00%
70	35.00%	27.00%	20.00%	15.00%
75	49.00%	38.00%	29.00%	21.00%
80	45.00%	36.00%	28.00%	21.00%
85	37.00%	30.00%	23.00%	18.00%
90	27.00%	22.00%	18.00%	14.00%

ตารางที่ 12 โอกาสการเกิดกระดูกคอสะโพกหักต่อปีในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหัก

Yearly probability of hip fracture without fracture history				
CRF	BMD T-score of femoral neck			
Age	-4	-3.5	-3	-2.5
50	0.00852	0.00439	0.00222	0.00111
55	0.00950	0.00512	0.00273	0.00151
60	0.01048	0.00617	0.00345	0.00192
65	0.01159	0.00712	0.00407	0.00243
70	0.01383	0.00820	0.00501	0.00304
75	0.01497	0.00950	0.00606	0.00387
80	0.01270	0.00895	0.00606	0.00407
85	0.00950	0.00680	0.00480	0.00345
90	0.00596	0.00439	0.00335	0.00253

ตารางที่ 13 โอกาสการเกิดกระดูกคอสะโพกหักต่อปีในผู้ที่มีประวัติกระดูกหัก

secondary prevention				
Yearly probability of **hip** fracture				
1 CRF	BMD T-score of femoral neck			
Age	-4	-3.5	-3	-2.5
50	0.01846	0.00928	0.00480	0.00243
55	0.01846	0.01004	0.00543	0.00294
60	0.01965	0.01159	0.00627	0.00356
65	0.02085	0.01270	0.00744	0.00439
70	0.02836	0.01728	0.01048	0.00659
75	0.05633	0.03783	0.02580	0.01612
80	0.05140	0.03643	0.02580	0.01728
85	0.03783	0.02707	0.01965	0.01497
90	0.02454	0.01846	0.01383	0.01048

ตารางที่ 14 โอกาสการเกิดกระดูกสำคัญหักต่อปีในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหัก

Primary prevention				
Yearly probability of major osteoporotic fracture				
No CRF	BMD T-score of femoral neck			
Age	-4	-3.5	-3	-2.5
50	0.01159	0.00755	0.00501	0.00366
55	0.01383	0.00917	0.00638	0.00470
60	0.01728	0.01159	0.00820	0.00617
65	0.01965	0.01383	0.01026	0.00766
70	0.02330	0.01728	0.01270	0.00950
75	0.02454	0.01846	0.01383	0.01048
80	0.02207	0.01728	0.01270	0.00971
85	0.01846	0.01383	0.01048	0.00863
90	0.01270	0.01026	0.00809	0.00649

ตารางที่ 15 โอกาสการเกิดกระดูกสำคัญหักต่อปีในผู้ที่มีประวัติกระดูกหัก

Secondary prevention				
Yearly probability of **major osteoporotic** fracture				
1 CRF	BMD T-score of femoral neck			
Age	-4	-3.5	-3	-2.5
50	0.02454	0.01497	0.01004	0.00712
55	0.02707	0.01728	0.01159	0.00874
60	0.03098	0.02085	0.01497	0.01048
65	0.03367	0.02330	0.01728	0.01383
70	0.04216	0.03098	0.02207	0.01612
75	0.06512	0.04668	0.03367	0.02330
80	0.05803	0.04365	0.03232	0.02330
85	0.04515	0.03504	0.02580	0.01965
90	0.03098	0.02454	0.01965	0.01497

สำหรับโอกาสการเกิดกระดูกสันหลังหัก (vertebral fracture) ประกอบด้วย clinical vertebral fracture และ morphometric vertebral fracture (กระดูกสันหลังหักจากการตรวจเอกซเรย์) งานวิจัยนี้คำนวณทั้ง clinical และ morphometric vertebral fracture โดย clinical vertebral fracture ได้ข้อมูลจาก ตารางที่ 14 และ ตารางที่ 15 รวมทั้งกระดูกสันหลังหักที่มีอาการทางคลินิก (clinical vertebral fracture) กระดูกสะโพก กระดูกแขนและกระดูกต้นแขนหัก) จึงนำ

ค่าในตารางมาปรับค่าโดยคูณค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการเกิด vertebral fracture ของต่างประเทศ Strom O 2010[53] แสดงดัง ตารางที่ 16 เมื่อนำค่าในตารางโอกาสกระดูกสำคัญหักต่อปีมาปรับค่าในการเกิด vertebral fracture จะได้โอกาสการเกิดกระดูกสันหลังหักที่มีอาการทางคลินิก (clinical vertebral) นำมารวมกับ morphometric vertebral fracture จากการศึกษาการเกิดกระดูกหักจากฟิล์มเอกซ์เรย์ในประเทศไทยของ Jitapunkul S[54] แสดงดัง ตารางที่ 17 จะได้โอกาสการเกิด vertebral fracture รวมทั้ง clinical และ morphometric vertebral fracture ซึ่งนำมาใช้ในงานวิจัยนี้

ตารางที่ 16 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการเกิดกระดูกสันหลังหัก

อายุ	ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการเกิดกระดูกสันหลังหัก
50-59	0.660
60-69	0.590
70-79	0.520
80 ขึ้นไป	0.460

ตารางที่ 17 อุบัติการณ์กระดูกสันหลังหักจากฟิล์มเอกซเรย์/ประชากร 1000 ราย

อายุ (ปี)	อุบัติการณ์กระดูกสันหลังหักจากฟิล์มเอกซเรย์/ประชากร 1000 ราย
50-59	21.6
60-69	30.2
70 ขึ้นไป	57.1

โอกาสการเกิดกระดูกข้อมือหัก ได้จากการทบทวนวรรณกรรมประเทศญี่ปุ่นของ Hagino H 1999[55] เนื่องจากไม่พบการศึกษาในประเทศไทย ข้อมูลแบ่งตามช่วงอายุและไม่แบ่งแยกผู้ที่ไม่มีและมีประวัติกระดูกหัก ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจึงใช้ข้อมูลโอกาสการเกิดกระดูกข้อมือหักค่าเดียวกันจากข้อมูลพบว่าโอกาสการเกิดกระดูกข้อมือหักเพิ่มขึ้นตามช่วงอายุที่มากขึ้น แสดงดัง ตารางที่ 18

ตารางที่ 18 โอกาสเกิดกระดูกข้อมือหักในผู้หญิงอายุต่างๆ

อายุ(ปี)	โอกาสเกิดกระดูกข้อมือหักต่อปี
50-54	0.0018
55-59	0.0032
60-64	0.0033
65-69	0.0034
70-74	0.0036
75-79	0.0033
80-84	0.0038
85 ขึ้นไป	0.0042

3.5.2 อัตราการเสียชีวิต

โอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหักและผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เคยมีกระดูกข้อมือหัก กำหนดให้มีโอกาสการเสียชีวิตเท่ากับประชากรไทยทั่วไป ซึ่งเป็นโอกาสการเสียชีวิตจากสาเหตุต่างๆ แบ่งตามช่วงอายุ เป็นข้อมูลของ Ministry of Public Health, Health Information Group, Bureau of Policy and Strategy, Public Health Statistics ปี พ.ศ. 2557 ซึ่งได้จากการศึกษาภาระโรคของประชากรไทย แสดงดัง ตารางที่ 19

ตารางที่ 19 อัตราการเสียชีวิตของผู้หญิงป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่เคยมีประวัติกระดูกหัก

อายุ (ปี)	อัตราการเสียชีวิต
50-54	0.00620
55-59	0.00900
60-64	0.01330
65-69	0.02010
70 ปีขึ้นไป	0.05240

โอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีกระดูกสะโพกหักส่งผลให้มีโอกาสการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น โอกาสการเสียชีวิตภายหลังการเกิดกระดูกสะโพกหักได้จากการศึกษาแบบไปข้างหน้า ระยะเวลา 10 ปีในผู้ป่วยจังหวัดเชียงใหม่ที่เป็นผู้ป่วยโรคกระดูกพุรนและมีกระดูกสะโพกหัก จำนวน 367 คน[56] พบว่าเมื่ออายุมากขึ้นอัตราการเสียชีวิตจะสูงขึ้น และอัตราการตายจากกระดูกสะโพกหักจะสูงที่สุดในปีแรก (first year) และอัตราการตายจะลดลงในปีถัดไป (subsequent year) แสดงดัง ตารางที่ 20 ตัวอย่างการนำข้อมูลในตารางไปใช้ในแบบจำลอง หากผู้ป่วยมีกระดูกสะโพกหักครั้งแรกเมื่ออายุ 62 ปี โอกาสการเสียชีวิตในปีแรกจะเท่ากับ 0.1261 และในปีถัดไปโอกาสการเสียชีวิตจะลดลงเหลือ 0.0334 นั่นหมายถึงที่อายุ 63 ถึงอายุ 69 ปีโอกาสการเสียชีวิตเท่ากับ 0.0334 เมื่อผู้ป่วยอายุเพิ่มขึ้นเป็น 70 ปีโอกาสการเสียชีวิตจะเพิ่มเป็น 0.0381

อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีกระดูกสันหลังหักส่งผลให้มีโอกาสการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น เป็นข้อมูลการศึกษาที่ได้จากประเทศเกาหลีใต้[57] เนื่องจากไม่พบการศึกษาอัตราการเสียชีวิตจากการเกิดกระดูกสันหลังหักในประเทศไทย โดยข้อมูลมีการจำแนกตามกลุ่มอายุและระยะเวลาภายหลังกระดูกหักเป็นโอกาสการเสียชีวิตในปีแรก (first year) และโอกาสการตายปีถัดไป (subsequent year) แสดงดัง ตารางที่ 21

ตารางที่ 20 อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีกระดูกสะโพกหัก

อายุ (ปี)	ปีแรก	ปีถัดไป
50-59	0.0363	0.0334
60-69	0.1261	0.0334
70-79	0.2237	0.0381
80 ขึ้นไป	0.3836	0.0492

ตารางที่ 21 อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีกระดูกสันหลังหัก

อายุ (ปี)	ปีแรก	ปีถัดไป
50-54	0.0189	0.0047
55-59	0.0204	0.0075
60-64	0.023	0.0099
65-69	0.0334	0.0139
70-74	0.0484	0.0238
75-79	0.0781	0.0411
80-84	0.124	0.0629
85-89	0.1801	0.0930
90-94	0.2522	0.1417
95-100	0.3431	0.1507

3.5.3 ประสิทธิภาพของยา

ประสิทธิภาพของยาในการป้องกันการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆ ได้แก่ กระดูกสันหลัง กระดูกสะโพก และกระดูกข้อมือ เปรียบเทียบกับการให้แคลเซียมและวิตามินดีหรือการให้ยาหลอก โดยยาหลอกหมายถึงผู้ที่ได้รับปริมาณแคลเซียมและวิตามินดีอย่างเพียงพอ จำแนกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติกระดูกหัก (primary prevention) และผู้ที่เคยมีประวัติกระดูกหัก (secondary prevention) แสดงผลเป็นค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk; RR) ค่า RR อยู่ในช่วง 0-1 หากยาไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันกระดูกหักค่า RR จะเท่ากับ 1 หากยามีประสิทธิภาพดีค่า RR จะเข้าใกล้ 0 และหากมีค่ามากกว่า 1 แสดงว่าเพิ่มโอกาสกระดูกหัก ค่าต่ำสุดและค่าสูงสุดของ RR แสดงผลเป็น 95%CI หากค่า 95%CI คร่อม 1 หมายถึงประสิทธิภาพของยาไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตัวอย่าง RR=0.70 [0.56, 0.87] หมายถึง ยามีประสิทธิภาพป้องกันกระดูกหักได้ร้อยละ 30 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับแคลเซียมและวิตามินดีและประสิทธิภาพของยาแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับแคลเซียมและวิตามินดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงประสิทธิภาพของยาดัง ตารางที่ 22

การศึกษาครั้งนี้ทำการวิเคราะห์อภิมานประสิทธิภาพของยากลุ่ม bisphosphonates จากข้อมูลการวิเคราะห์อภิมานของประสิทธิภาพของยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ทำไว้เมื่อปี พ.ศ. 2556 ของปฤษฐพร กิ่งแก้วและคณะ[20] โดยประสิทธิผลของยา bisphosphonates รวมประสิทธิภาพของยา alendronate และยา residronate เข้าไว้ด้วยกัน ประสิทธิภาพของยา raloxifene, strontium ranelate ใช้ข้อมูลจากการศึกษาของของปฤษฐพร กิ่งแก้วและคณะ[20] แสดงผลการอภิมานประสิทธิภาพยาดัง ภาคผนวก ก ส่วนยา denosumab ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ของศรีสกุล สินสวัสดิ์[58] ซึ่งมีเพียง 1 การศึกษาที่รายงานจำแนกผลลัพธ์เป็น การป้องกันการเกิดกระดูกหัก (primary prevention) และการป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ (secondary prevention) ทั้งการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง (vertebral fracture) และตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (non-vertebral fracture) และศึกษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ได้แก่ การศึกษาของ McClung MR 2012[59]

สำหรับขั้นตอนการคัดกรองวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ ฐานข้อมูลและเกณฑ์การคัดเข้า ออกแสดงดังภาคผนวก ข

ตารางที่ 22 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (RR[95%CI]) ของยา 4 ทางเลือกในการป้องกันกระดูกหัก

ยา	ประสิทธิภาพในการป้องกัน			ที่มา
	กระดูกสะโพกหัก	กระดูกสันหลังหัก	กระดูกข้อมือหัก	
Bisphosphonates	1st 0.79[0.44, 1.44] 2nd 0.70[0.56, 0.87]	1st 0.64[0.39, 1.04] 2nd 0.57[0.49, 0.68]	1st 1.19[0.87, 1.62] 2nd 0.61[0.45, 0.83]	[20]
Raloxifene	-	1st 0.53[0.35, 0.79] 2nd 0.78[0.44,1.38]	-	[20]
Strontium ranelate	0.89[0.67, 1.18]	1st - 2nd 0.73[0.63, 0.85]	0.98 [0.73, 1.31]	[20]
Denosumab	1st 0.71[0.58, 0.88] 2nd 0.84[0.65,1.09]	1st 0.29[0.21, 0.40] 2nd 0.34[0.24, 0.48]	1st 0.71[0.58, 0.88] 2nd 0.84[0.65,1.09]	[59]

3.5.4 อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่นำมาวิเคราะห์คือ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเป็นสาเหตุให้ต้องหยุดยา และยาทำให้เกิดอาหารไม่พึงประสงค์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาหรือผู้เชี่ยวชาญมีความเห็นว่าควรนำมาพิจารณาในแบบจำลองด้วย ยาที่ทำการศึกษาทั้งหมด 4 ทางเลือก ได้แก่ bisphosphonates, raloxifene, strontium ranelate และ denosumab เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยา bisphosphonates คือเพิ่มโอกาสในการเกิด atypical femur fracture(AFF) และ osteonecrosis of the jaw (ONJ) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยา bisphosphonates ต่อระบบทางเดินอาหารที่รุนแรงจากการใช้ยาไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[60, 61] จึงไม่นำมาพิจารณาในการศึกษานี้ ยา denosumab เพิ่มโอกาสเกิด atypical femur fracture (AFF) และ osteonecrosis of the jaw (ONJ) เหมือน bisphosphonates เนื่องจากยากดการทำงานของการสลายกระดูกมากเกินไป ยา raloxifene และ strontium ranelate เพิ่มโอกาสเกิด Venous thromboembolism event (VTE) รายละเอียดดังต่อไปนี้

อาการไม่พึงประสงค์จากยากลุ่ม bisphosphonates

Atypical femur fracture (AFF)

การศึกษาแบบ Randomize Control Trial (RCT) ไม่พบการเพิ่มโอกาสในการเกิด atypical femur fracture (AFF) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่จากข้อมูลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานจากการศึกษา cohort study และ case control ที่มีการติดตามนานกว่าและกลุ่มประชากรกลุ่มใหญ่ พบว่าเพิ่มเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อให้ยาระยะเวลายาวตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป OR=2.74 [95%CI 1.25-6.02] และไม่แตกต่างอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติเมื่อได้รับยาน้อยกว่า 5 ปี[29] การศึกษานี้จึงนำเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จาก AFF หลังจากได้รับยา bisphosphonates มาคิดเฉพาะในปีที่ 5 เพราะการศึกษานี้ให้ยาเป็นระยะเวลา 5 ปีเท่านั้น โดยในช่วงที่ได้รับยาปีที่ 0 ถึงปีที่ 4 จะไม่คิด AFF ที่เกิดขึ้น

อุบัติการณ์เกิด AFF จากยา bisphosphonates ได้มาจากการศึกษาของ Dell RM และคณะ 2012[62] เป็นการศึกษาแบบ cohort study ที่ศึกษาในประชากรที่มีอายุตั้งแต่ 45 ปีขึ้นไปในแคลิฟอร์เนียจำนวน 1,835,116 คน ศึกษาเป็นเวลา 5 ปีตั้งแต่ 2007-2012 รายงานอุบัติการณ์เกิด AFF แบ่งเป็นช่วงเวลาที่ได้รับยา bisphosphonates พบว่าที่ระยะเวลา 5 ปี อุบัติการณ์เท่ากับ 16.1/100,000 คนต่อปี [95% CI 14.7-17.6] และพบอุบัติการณ์ในประชากรอายุมากกว่า 45 ปีขึ้นไปตั้งแต่ปีค.ศ.2007 ถึงค.ศ.2011 ที่ไม่ได้ใช้ยา 3 ต่อ 100,000 คนต่อปี การศึกษานี้จึงกำหนดอุบัติการณ์ AFF จากยา (attributable from bisphosphonates) เท่ากับ 13.1 ต่อ 100,000 คนต่อปี [95% CI 11.7-14.6] แสดงดัง ตารางที่ 23

Osteonecrosis of the jaws (ONJ)

จากการศึกษาของ Fellow JL และคณะ 2011[63] เป็นการศึกษา retrospective cohort study ศึกษาในประชากรที่ได้รับยาอย่างน้อย 1 ปีและมีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป คัดเลือกผู้ที่เป็น ONJ โดยดึงระเบียนประวัติผู้ป่วยที่มีรหัสโรค (ICD-9) หรือรหัสการรักษา (CPT-4) พบว่ามีผู้ที่เข้าเกณฑ์การพิจารณาว่าเป็น ONJ จำนวน 572,606 คน อายุเฉลี่ยเท่ากับ 50 ปี พบว่ามีเกิด ONJ จำนวน 23 คน คิดเป็นอุบัติการณ์เท่ากับ 4.1 ต่อ 100,000 คนต่อปี [95%CI 3.0-6.3] และ ONJ ที่พบได้ในคนทั่วไปอุบัติการณ์ 0.63 ต่อ 100,000 คนต่อปี จึงคิดเป็นอุบัติการณ์ ONJ จากยา bisphosphonates (attributable จากยา bisphosphonates) เท่ากับ 3.47 ต่อ 100,000 คนต่อปี [95%CI 2.37-5.67] แสดงดัง ตารางที่ 23

อาการไม่พึงประสงค์จากยา denosumab

Atypical femur fracture (AFF) และ Osteonecrosis of the jaws (ONJ)

อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากยา denosumab จากการประชุมผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้นำการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ AFF และ ONJ มาพิจารณาและจากการศึกษา FREEDOM Extension[64] เป็นการศึกษาในผู้ที่ได้รับยา denosumab และติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา ซึ่งเป็นการศึกษาต่อจากการศึกษา FREEDOM จากเดิมการศึกษา FREEDOM เป็นการศึกษาระยะเวลา 3 ปี โดยการศึกษา FREEDOM Extension เป็นการศึกษาต่อจากเดิม โดยให้ยา denosumab ทั้ง 2 กลุ่มเป็นระยะเวลา 5 ปี โดยการศึกษาแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ 1.แบบ long term ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับยา denosumab เป็นระยะเวลานาน 8 ปี 2. แบบ cross-over ผู้ป่วยจะได้รับ placebo เป็นระยะเวลา 3 ปี และต่อจากนั้นได้รับ denosumab ระยะเวลา 5 ปี รวมระยะเวลา 8 ปี จากผลการศึกษาพบว่าในกลุ่ม long term อาการไม่พึงประสงค์ ONJ เริ่มต้นเกิดเมื่อปีที่ 6 ของการได้รับยา และ AFF เกิดในปีที่ 7 ของการได้รับยา ไม่พบการเกิด ONJ และ AFF หลังได้รับยาในระยะเวลา 5 ปีแรก ในขณะที่กลุ่ม cross-over อาการไม่พึงประสงค์ ONJ จะเกิดในปีที่ 2 ของการได้รับยา และ AFF จะเกิดในปีที่ 3 ของการได้รับยา อัตราการเกิดอุบัติการณ์ (incidence rates) รวมของทั้ง 2 กลุ่มปีที่ 1-5 ของการเกิด ONJ และ AFF เท่ากับ 4.2 ต่อ 10,000 และ 1.0 ต่อ

10,000 คนต่อปีตามลำดับ เนื่องจากการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในครั้งนี้ให้ยา denosumab เป็นระยะเวลา 5 ปีและการศึกษานี้ในกลุ่ม placebo ซึ่งให้ระยะเวลานานที่สุด 3 ปี (ในกลุ่ม cross over) ไม่พบเหตุการณ์ AFF และ ONJ จึงใช้อุบัติการณ์ดังกล่าวเป็นตัวแทนที่เกิดจากยา denosumab ค่าดังกล่าว แสดงดัง ตารางที่ 23

อาการไม่พึงประสงค์จากยา raloxifene

Venous thromboembolism

การศึกษาของ Adomaityte J และคณะ 2008[65] ได้วิเคราะห์อภิมานอย่างเป็นระบบ โดยเลือกเฉพาะบทความที่เป็นการศึกษา randomized double blind placebo-controlled trials ที่ศึกษาในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับยา raloxifene ขนาด 60 mg วันละ 1 ครั้งตามที่ใช้ในการรักษากระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนเทียบกับ placebo หรือการไม่ได้รับยานั่นเอง ค่าเฉลี่ยอายุผู้ป่วยใน RCT ที่เลือกมาเท่ากับ 59.4 ปี (55-67 ปี) ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ย 24 เดือน (3-67 เดือน) จากผลการศึกษาพบว่าหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับยา raloxifene มีโอกาสเกิด VTE ได้มากกว่ากลุ่ม placebo 1.62 เท่า [95%CI 1.25-2.09] ในการศึกษานี้นักวิจัยได้นำข้อมูลมาคำนวณหา RR ของผู้ที่ทานยาและเกิด VTE ได้เท่ากับ 1.44 เพื่อนำมาปรับค่าหาอุบัติการณ์เกิด VTE ที่เกิดจากยา และ VTE ที่เกิดในกลุ่ม placebo คิดเป็น attributable จากยา raloxifene เท่ากับ 0.00187 คนต่อปี [95%CI 0.00114-0.00498] ตารางที่ 23

อาการไม่พึงประสงค์จากยา strontium ranelate

Venous thromboembolism

จากการศึกษา randomized controlled trial ของ SOTI และ TROPOS trial[66] ศึกษาในหญิงวัยหมดประจำเดือนจำนวน 6,696 คน ได้รับยา strontium ranelate 2 กรัมต่อวัน จำนวน 3,352 คน และได้รับ placebo จำนวน 3,317 คน อายุเฉลี่ย 75±6.4 ปี ศึกษาระยะเวลานาน 5 ปี ผลการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์การเกิด VTE ในคนที่ได้รับ strontium ranelate และ placebo เท่ากับ 8.5 และ 5.9 ต่อ 1,000 คนต่อปี ตามลำดับ โดย RR เท่ากับ 1.4 (95%CI 1.0-2.0) ค่า attributable จากยา strontium ranelate คิดเป็น 2.6 ต่อ 1,000 คนต่อปี [95%CI 1-2] อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยาแต่ละชนิดแสดงดัง ตารางที่ 23

ตารางที่ 23 อัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต่อปี

ยา	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา	อุบัติการณ์/ปี	ที่มา
bisphosphonates	Atypical femur fracture(AFF)	13.1/100,000	[62]
	Osteonecrosis of the jaw(ONJ)	3.47/100,000	[63]
denosumab	Atypical femur fracture(AFF)	1.0/10,000	[64]
	Osteonecrosis of the jaw(ONJ)	4.2/10,000	[64]
raloxifene	Venous thromboembolism event(VTE)	0.00187	[65]
strontium ranelate	Venous thromboembolism event(VTE)	2.6/1,000	[66]

3.5.5 ตัวแปรผลลัพธ์ทางสุขภาพ

ผลลัพธ์ทางสุขภาพของงานวิจัยนี้คือ จำนวนปีสุขภาวะ (Quality adjusted life years; QALYs) ซึ่งคำนวณจากจำนวนปีชีวิต (life years) คูณด้วยค่าอรรถประโยชน์ (utility score) ที่มีค่าตั้งแต่ 0 (หมายถึง การเสียชีวิต) ถึง 1 (หมายถึง สุขภาพสมบูรณ์) ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่มีประวัติกระดูกหักพบว่ามีค่าอรรถประโยชน์ไม่แตกต่างกันกับคนทั่วไป[67] การศึกษานี้ใช้ข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของคนไทยทั่วไปอายุมากกว่า 45 ปีขึ้นไป ให้ค่าอรรถประโยชน์เท่ากับ 0.834[68] และเมื่อเกิดภาวะกระดูกหักจะทำให้ค่าอรรถประโยชน์ลดลงซึ่งเป็นข้อมูลจากต่างประเทศได้จากการทบทวนวรรณกรรมของ Peasgood T และคณะ 2009[67] เนื่องจากไม่มีข้อมูลการศึกษาในประเทศไทย โดยเมื่อเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆได้แก่ กระดูกสะโพกและกระดูกข้อมือ จะใช้ค่าอรรถประโยชน์สำหรับประชากรไทยนี้คูณกับค่าตัวคูณอ้างอิง (Reference case multipliers) สำหรับกระดูกหักชนิดนั้นๆ ซึ่งแบ่งเป็นค่าอรรถประโยชน์กระดูกหักปีที่ 1 และภายหลังกระดูกหักในปีถัดๆไป สำหรับกระดูกสันหลังคิดรวมทั้งชนิด morphometric vertebral fracture และ clinical vertebral fracture ได้จากการศึกษาของ Hiligsman M 2008[69] หากผู้ป่วยมีกระดูกหักซ้ำหลายครั้งปีสุขภาวะจะลดลงโดยปรับค่าด้วยตัวคูณอ้างอิงซ้ำ และเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาทำให้ค่าอรรถประโยชน์ลดลงในช่วง 1 ปีแรก ปีถัดไปค่าอรรถประโยชน์จะไม่ลดลง ข้อมูลได้จากการทบทวนวรรณกรรม เมื่อเกิด atypical femoral fracture[70], osteonecrosis of the jaw[71] ทำให้ค่าอรรถประโยชน์ลดลงเท่ากับ 0.200, 0.196 ตามลำดับ และตัวคูณอ้างอิงเมื่อเกิด Venous thromboembolism เท่ากับ 0.9[72, 73] หรือคิดเป็นค่าอรรถประโยชน์ที่ลดลงร้อยละ 10 ค่าอรรถประโยชน์แสดงดัง ตารางที่ 24 โดยค่าอรรถประโยชน์ในแต่ละสถานะสุขภาพจะถูกคำนวณด้วยการคูณกับจำนวนผู้ป่วยที่คงอยู่ในสถานะสุขภาพนั้นๆ รวมเป็นปีสุขภาวะที่ได้ทั้งหมดไปจนกระทั่งผู้ป่วยในแบบจำลองเสียชีวิตหมด

มหาวิทยาลัยศิลปากร

ตารางที่ 24 ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนและค่าอรรถประโยชน์เมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา

สถานะสุขภาพ	ค่าเฉลี่ย	รูปแบบการกระจาย	อ้างอิง
Utility of well osteoporosis	0.834	Beta	[68]
Reference case multipliers for all vertebral fracture-year 1	0.860	Beta	[69]
Reference case multipliers for all vertebral fracture-year 2	0.965	Beta	[69]
Reference case multipliers for hip fracture - year 1	0.700	Beta	[67]
Reference case multipliers for hip fracture - year 2	0.800	Beta	[67]
Reference case multipliers for wrist fracture - year 1	0.956	Beta	[67]
Utility of osteoporosis patients with vertebral fractures-1st year	0.717	Beta	-
Utility of osteoporosis patients with vertebral fractures - subsequence year	0.805	Beta	-
Utility of osteoporosis patients with hip fractures - 1st year	0.584	Beta	-
Utility of osteoporosis patients with hip fractures - subsequence year	0.667	Beta	-
Utility of osteoporosis patients with wrist fractures - 1st year (Distal forearm fracture)	0.797	Beta	-
Utility of osteoporosis patients with wrist fractures - subsequence year	0.834	Beta	-
Utility of atypical femoral fracture (AFF) decrease	0.200	Beta	[70]
Utility of osteonecrosis of the jaw (ONJ) decrease	0.196	Beta	[71]
Reference case multipliers for VTE decrease at 1 year	0.9	Beta	[72, 73]

3.5.6 ตัวแปรต้นทุน

งานวิจัยนี้ใช้การวิเคราะห์ในมุมมองของสังคม ดังนั้นต้นทุนรวม (total cost) ที่นำมาวิเคราะห์ในกรอบทางสังคมจะวิเคราะห์ทั้ง ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ (direct medical care cost) ต้นทุนทางตรงที่มิใช่ทางการแพทย์ (direct non-medical care cost) โดยต้นทุนจะถูกปรับให้เป็นต้นทุนในปีปัจจุบันคือ พ.ศ. 2558 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index: CPI) หมวดค่าตรวจรักษาและค่ายาสำหรับต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ และหมวดค่าใช้จ่ายส่วนบุคคลสำหรับต้นทุนทางตรงที่มิใช่ทางการแพทย์ ต้นทุนทั้งหมดและทรัพยากรที่เกี่ยวข้องกับการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนแสดงดัง ตารางที่ 25 และ ตารางที่ 26

ตารางที่ 25 ต้นทุนค่ายาและต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์

ต้นทุน	ค่าเฉลี่ย	การกระจาย	ที่มา
ต้นทุนค่ายา			
Cost of Bishosphonate(Alendronate) per year (70mg/week) 202.12 bath/tablet	10,510.18	gamma	[74]
Cost of Raloxifene per year (60mg/day)	20,252.68	gamma	[74]
Cost of Strontium ranelate per year (2g/day)	26,814.07	gamma	[74]
Cost of Densumab prefill Syring per year (60mg/6mo)	23,126.22	gamma	[74]
Cost of Teriparatide per year (20mcg/day) sc	224,477.19	gamma	[74]
Cost of Calcium carbonate tab per year (1500mg/day)	199.80	gamma	[74]
Cost of Vitamin D2 (Ergocalciferol) per year (0.02 M/week)	77.55	gamma	[74]
ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์			
Medical device in hip and vertebral fracture-one off	3,906.66	gamma	**
Home improvement in hip and vertebral fracture-one off	3,392.22	gamma	**
Care per month for Hip fracture patient	6,024.81	gamma	**
Care per month for Vertebral fracture patient	4,254.36	gamma	**
ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์			
Medical device in hip and vertebral fracture-one off	3,906.66	gamma	**
Home improvement in hip and vertebral fracture-one off	3,392.22	gamma	**
Care per month for Hip fracture patient	6,024.81	gamma	**
Care per month for Vertebral fracture patient	4,254.36	gamma	**

* วิเคราะห์ฐานข้อมูลของสำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ (สกส.) 2558และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) 2558

** การศึกษาของปฤษฐพร กิ่งแก้ว [20] เป็นการเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ Bootstrapping

ต้นทุนการรักษากระดูกหักในแผนกผู้ป่วยในและต้นทุนในการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาในแผนกผู้ป่วยในได้จากการวิเคราะห์ฐานข้อมูลของสำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ (สกส.) 2558 และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) 2558 ซึ่งเป็นสิทธิเบิกจ่ายของข้าราชการและสิทธิประกันสุขภาพแห่งชาติตามลำดับ โดยใช้รหัส ICD-10 ในการดึงข้อมูลในปีงบประมาณ 2558 ICD-10 ที่ใช้ในการดึงข้อมูลต้นทุนเฉพาะที่โรคที่สนใจเหล่านี้เป็นโรคหลัก (จะไม่รวมรหัสเหล่านี้ที่เป็นโรคร่วม) โดยกระดูกหักในแผนกผู้ป่วยในกระดูกสะโพกหัก กระดูกสันหลังหัก และกระดูกข้อมือหัก ได้แก่ S72, S32 และ S62 ตามลำดับ และต้นทุนในการรักษาโรคที่เกิดจากยาจะดึงข้อมูลโดยให้โรคเหล่านี้เป็นโรคหลักของ atypical femoral fracture (AFF) ได้แก่ S72.2 และ

S72.3 ICD-10 สำหรับ osteonecrosis of the jaw (ONJ) ได้แก่ K10.2 และ M87.180 และ ICD-10 สำหรับ venous thromboembolism (VTE) ได้แก่ I26 (I26.0, I26.9) และ I80.2 รายละเอียด ICD-10 แสดงรายละเอียดดัง ภาคผนวก ค สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลของ 2 แหล่งมีความแตกต่างกันดังนี้

1. ต้นทุนของสกส. นำค่ารักษาพยาบาลที่กรมบัญชีกลางจ่าย (เฉพาะระบบสวัสดิการข้าราชการ) ได้แก่ ค่าห้อง ค่าอาหาร ค่าอวัยวะเทียม (PAMLIM) และค่าพยาบาลที่จ่ายตามจริงตาม DRG (PAMREIM) มารวมกันและหารด้วยจำนวน (คน) จะเป็นค่าเฉลี่ยต่อคน

2. ต้นทุนของ สปสช. คำนวณจากค่าชดเชยที่กองทุนจ่ายให้กับโรงพยาบาล ได้มาจาก Cost= adjust RW * Base Rate โดย Adjust RW เป็นค่าสัมพัทธ์ซึ่งก็คือค่าเฉลี่ยของการใช้ทรัพยากรในการรักษาผู้ป่วยตาม Diagnostic related group (DRG) อาศัยข้อมูลเกี่ยวกับโรคหลัก โรคร่วม และภาวะแทรกซ้อนมาจัดกลุ่มผู้ป่วย เป็นการเปรียบเทียบกับต้นทุนของการรักษาผู้ป่วยทั้งหมดที่ปรับตามวันนอนในโรงพยาบาล และ Base Rate คืออัตราฐานโดยกองทุนเป็นผู้กำหนดค่าชดเชยสปสช ดึงข้อมูล.29 กรกฎาคม พ.ศ.2559 พบว่า base rate ปีงบประมาณ พ.ศ.2558 ใน 13 เขตให้ค่าในช่วง 7,800-8,690 บาท การศึกษานี้ใช้ base rate ค่าเฉลี่ยที่ 8,100 บาท

การศึกษานี้ใช้ค่าเฉลี่ยรวมของทั้ง สกส.และ สปสช. กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ใช้สิทธิประกันสุขภาพแห่งชาติ และพบว่าต้นทุนสิทธิสวัสดิการข้าราชการจาก สกส.จะสูงกว่าของหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ แสดงดัง ตารางที่ 26 โดยการกระจายที่ใช้ในแบบจำลองเป็นแบบแกมม่า (gamma distribution)

มหาวิทยาลัยศิลปากร

ตารางที่ 26 ค่ารักษาพยาบาลผู้ป่วยใน จำนวนคน และระยะเวลานอนโรงพยาบาลแบ่งตามสิทธิ์การรักษา

ค่ารักษาพยาบาลผู้ป่วยใน	สิทธิข้าราชการ	สิทธิหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ	รวม
1.กระดูกสะโพกหัก			
ต้นทุนการรักษาเฉลี่ย(บาท)	62,083	22,576	27,984
จำนวน(คน)	3,509	22,130	25,653
ระยะเวลานอนรพ.(วัน)	15	11	11
2.กระดูกสันหลังหัก			
ต้นทุนการรักษาเฉลี่ย	24,726	11,962	13,635
จำนวน(คน)	644	4,269	4,913
ระยะเวลานอนรพ.	9	7	7
3.กระดูกข้อมือหัก			
ต้นทุนการรักษาเฉลี่ย(บาท)	12,577	8,698	9020
จำนวน(คน)	236	2,605	2,841
ระยะเวลานอนรพ.(วัน)	3	2	3
4.Atypical femoral fracture			
ต้นทุนการรักษาเฉลี่ย	89,188	26,666	26,827
จำนวน(คน)	4	1549	1,553
ระยะเวลานอนรพ.	15	13	13
5.Osteonecrosis of the jaw			
ต้นทุนการรักษาเฉลี่ย(บาท)	16,664	12,610	12,658
จำนวน(คน)	1	84	85
ระยะเวลานอนรพ.(วัน)	2	8	8
6.Venous thromboembolism			
ต้นทุนการรักษาเฉลี่ย	20,810	21,013	21,007
จำนวน(คน)	100	3,488	3,588
ระยะเวลานอนรพ.	6	8	8

บทที่ 4
ผลการวิจัย

ผลการวิจัยแบ่งเป็น 3 ส่วน ได้แก่

4.1 ผลการประเมินความคุ้มค่าของยา

4.2 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

4.3 ผลการวิเคราะห์ภาระงบประมาณ

4.1 ผลการประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยา

ผลการวิเคราะห์ต้นทุนรวม ประสิทธิผล และ ICER การใช้ยา 4 ทางเลือกร่วมกับแคลเซียมและวิตามินดี เปรียบเทียบกับการรักษาตามปกติ (ได้รับแคลเซียมและวิตามินดี) ในมุมมองของสังคม จากการวิเคราะห์กรณีอ้างอิง (base case) คือเมื่อเริ่มให้ยาที่ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป และ BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ที่ความร่วมมือในการใช้ยาร้อยละ 100 พบว่าการใช้ยา bisphosphonates, raloxifene และ denosumab มีปีชีวิต (life year; LYs) และปีสุขภาวะ (Quality Adjusted life year; QALYs) สูงกว่าและต้นทุนสูงกว่าการรักษาตามปกติ ไม่มียาตัวใดที่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาท ยา bisphosphonates มีต้นทุนส่วนเพิ่มน้อยที่สุดในการทำให้ผู้ป่วยมีปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น 1 ปี (ICER ต่ำสุด) หรือคุ้มค่ามากที่สุด โดย bisphosphonates ให้ค่า ICER เท่ากับ 217,953 บาทต่อปีสุขภาวะ รองลงมาคือ ยา denosumab และ raloxifene ตามลำดับ ขณะที่ strontium ranelate เกิดภาวะ dominated คือ ต้นทุนสูงกว่าและปีสุขภาวะต่ำกว่าตัวเปรียบเทียบ แสดงดัง ตารางที่ 27

ตารางที่ 27 ต้นทุนรวม ประสิทธิผล และ ICER ที่อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป BMD T-score ≤ -2.5

Treatment	Cost (baht)	LYs	QALYs	Incremental cost	Incremental QALYs	ICER per QALY
Usual care	213,128	17.7441	14.5032			
Bisphosphonates	240,052	17.8543	14.6267	26,924	0.1235	217,953
Denosumab	295,549	17.8701	14.6436	82,421	0.1404	587,025
Raloxifene	291,037	17.8214	14.5843	77,908	0.0811	960,831
Strontium ranelate	337,041	17.7457	14.4981	123,913	-0.0051	dominated

หากพิจารณาการเริ่มให้ยาที่อายุมากขึ้น และค่า BMD T-score ที่ลดลง พบว่ายา bisphosphonates มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เมื่อเริ่มให้ยาตั้งแต่อายุ 65 ปีขึ้นไปที่ BMD T-

score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 หรือ ตั้งแต่อายุ 60 ปีขึ้นไปที่ BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -3.0 หรือ ตั้งแต่อายุ 50 ปีขึ้นไปที่ BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -3.5 การเริ่มให้ยาที่อายุมากขึ้นและค่า BMD T-score ที่ลดลงทำให้การให้ยามีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์มากขึ้น และการให้ยามีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์มากที่สุดเมื่อเริ่มที่อายุ 70 ปีขึ้นไป แสดงดัง ตารางที่ 28

ตารางที่ 28 ค่า ICER ของการให้ยา bisphosphonates แบ่งตามช่วงอายุและ BMD T-score compliance 100%

อายุ / T-score	50	55	60	65	70	75	80
-2.5	233,011	207,521	181,411	131,257	77,358	78,105	80,815
-3.0	222,422	186,428	150,408	116,462	73,765	65,672	73,477
-3.5	154,432	152,701	126,538	103,707	64,809	60,063	70,594
-4.0	110,228	109,543	108,345	87,304	52,718	53,606	59,454

หากความร่วมมือในการใช้ยาลดลงเหลือร้อยละ 50 จะทำให้ค่า ICER ลดลง คือ ยามีความคุ้มค่าลดลง เมื่อแบ่งตามช่วงอายุและค่า BMD T-score พบว่ายา bisphosphonates เริ่มมีความคุ้มค่าเมื่อเริ่มให้ยาตั้งแต่อายุ 65 ปีขึ้นไปที่ BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 เหมือนกับที่ความร่วมมือในการใช้ยาร้อยละ 100 แสดงดัง ตารางที่ 29

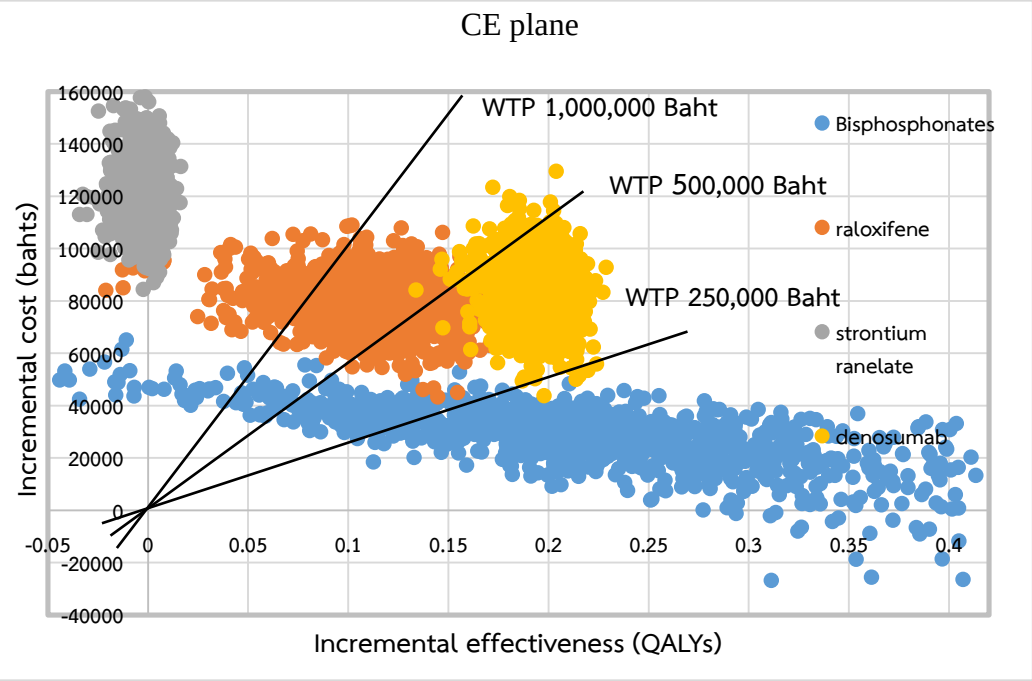
ตารางที่ 29 ค่า ICER ของการให้ยา bisphosphonates แบ่งตามช่วงอายุและ BMD T-score compliance 50%

อายุ / T-score	50	55	60	65	70	75	80
-2.5	246,992	207,729	191,486	140,770	86,477	80,223	86,228
-3.0	216,278	195,406	177,331	126,380	82,022	73,564	81,897
-3.5	180,686	169,887	149,364	118,946	74,012	64,016	71,923
-4.0	114,673	119,239	116,412	100,860	60,818	59,924	67,891

4.2 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

การวิจัยนี้ทำการวิเคราะห์ความไว 2 แบบ ได้แก่ การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็นและการวิเคราะห์ความไวแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น การวิเคราะห์ความไวแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็นสำหรับงานวิจัยนี้ใช้ ได้แก่ One- way sensitivity analysis การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (PSA) เป็นการผันตัวแปรหลายๆตัว โดยการทำ Monte Carlo simulation ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรที่เป็นไปตามลักษณะการกระจายของข้อมูลจำนวน 1,000 ครั้ง โดยนำเสนอข้อมูลที่ได้เป็นส่วนต่างระหว่างต้นทุนและประสิทธิผล เมื่อนำข้อมูลที่ได้มาหาส่วนต่างระหว่างต้นทุนและประสิทธิผล และนำมาสร้างเป็น Cost effectiveness plane ระหว่างต้นทุนและ

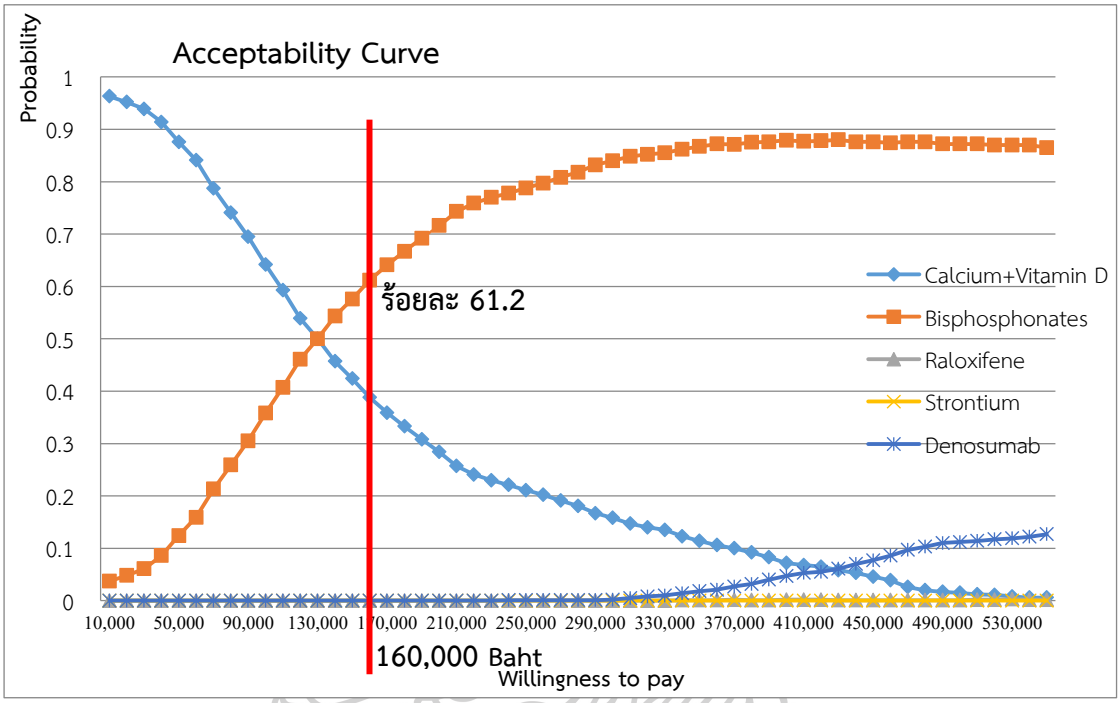
ประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น โดยแกน X คือ ส่วนเพิ่มของประสิทธิผลหรือ QALYs และแกน Y คือส่วนเพิ่มของต้นทุนของการใช้ยา 4 ทางเลือก bisphosphonates, denosumab, raloxifene และ strontium ranelate โดยแต่ละยาทางเลือกเปรียบเทียบกับกลุ่มที่รับการรักษาตามปกติ พิจารณาเมื่อเริ่มให้ยาที่อายุ 65 ปีขึ้นไป BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 พบว่ายา 3 ทางเลือก ได้แก่ bisphosphonates, denosumab และ raloxifene มีประสิทธิผลสูงกว่าและให้ต้นทุนส่วนเพิ่มสูงกว่ากลุ่มที่รับการรักษาตามปกติ คือมีการกระจายสูงสุดใน quadrant1 หมายถึงยาทั้ง 4 ตัวมีความน่าจะเป็นของประสิทธิผลที่สูงกว่ากลุ่มที่รับการรักษาตามปกติ (แกน X) และต้นทุนของการให้ยาก็สูงกว่ากลุ่มที่รับการรักษาตามปกติ (แกน Y) โดย bisphosphonate ให้ต้นทุนส่วนเพิ่มต่ำที่สุด ส่วน strontium ranelate ให้ประสิทธิผลใกล้เคียงกับกลุ่มเปรียบเทียบแต่มีต้นทุนส่วนเพิ่มที่สูงกว่า แสดงดัง ภาพที่ 5



ภาพที่ 5 Cost-effectiveness plane ของยาในการป้องกันกระดูกหัก

จากผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนโดยวิธี Probabilistic sensitivity analysis ซึ่งพิจารณาถึงความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง แสดงผลในรูปกราฟความสัมพันธ์ระหว่างต้นทุนการรักษากับโอกาสเกิดความคุ้มค่า (Acceptability curve; AC curve) ซึ่งแสดงผลเป็นร้อยละที่ยาจะมีความคุ้มค่าเมื่อกำหนดความเต็มใจจ่ายต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น หรือแปลผลได้ว่าที่ความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาท ยาจะมีโอกาสคุ้มค่าร้อยละเท่าใด โดยแกน X คือค่าความเต็มจ่ายต่อปี และ แกน Y คือความน่าจะเป็นมีค่าตั้งแต่ 0 ถึง 1 การรักษาด้วยยา 4 ทางเลือก และผู้ที่ได้รับการรักษาตามปกติ (ได้รับแคลเซียมและวิตามินดี) เมื่อเริ่มให้ยา bisphosphonates ที่อายุ 65 ปีขึ้นไป และ BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 พบว่ายา bisphosphonates มีโอกาสคุ้มค่าร้อยละ

61.2 ที่ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาท หรือมีโอกาสคุ้มค่าร้อยละ 50 ที่ความเต็มใจที่จ่ายประมาณ 130,000 บาท แสดงดัง ภาพที่ 6

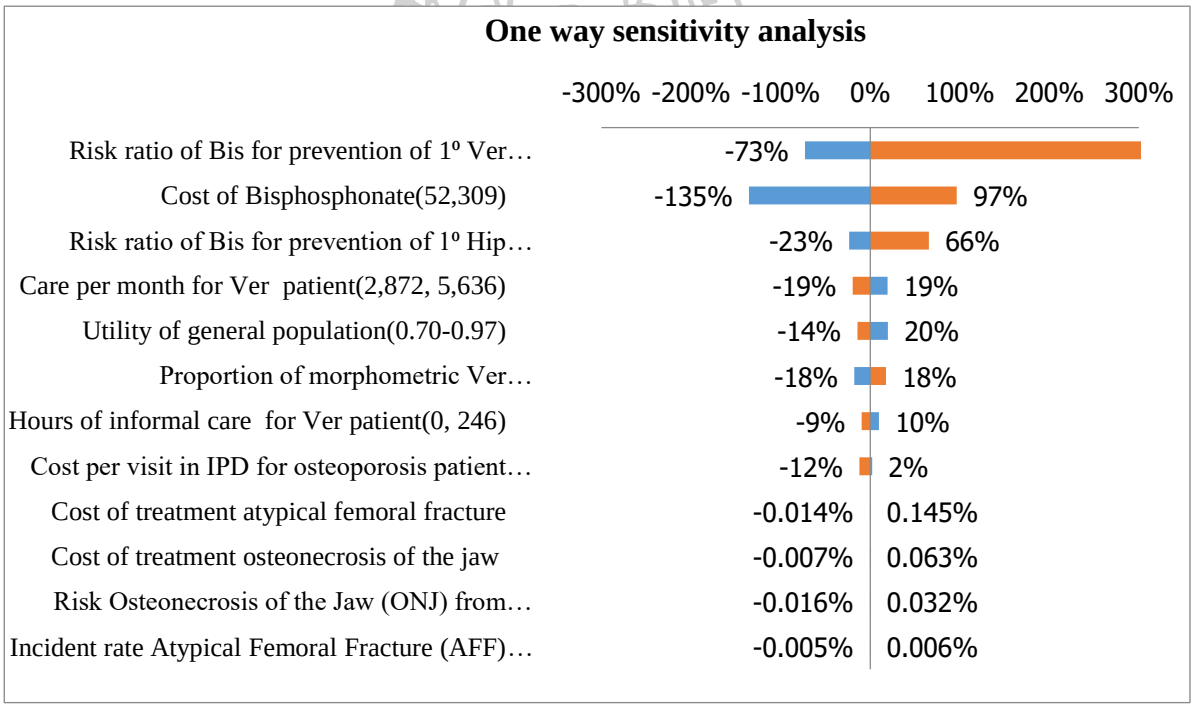


ภาพที่ 6 ระดับความคุ้มค่าที่ยอมรับได้ (acceptability curve) ของการใช้ยาป้องกันกระดูกหัก

One way sensitivity เป็นการวิเคราะห์ความไวของผลการศึกษาโดยผันแปรค่าของตัวแปรที่ใช้ทีละตัวตามช่วงของข้อมูลที่เป็นไปได้ และกำหนดให้ตัวแปรอื่นๆคงที่ การวิเคราะห์แบบ One way sensitivity จะแสดงผลด้วย Tornado diagram โดยกำหนดที่อายุ 65 ปีขึ้นไป BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ซึ่งเป็นช่วงอายุและ BMD T-score ที่ยา bisphosphonates เริ่มมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ พบว่าตัวแปรที่ทำให้ผลการศึกษาเปลี่ยนแปลงมากที่สุด ได้แก่ ประสิทธิภาพของยา bisphosphonates ในการป้องกันกระดูกสันหลังหักในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหัก ค่ายา bisphosphonates ประสิทธิภาพของยา bisphosphonates ในการป้องกันกระดูกสะโพกหักในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหัก ค่าดูแลรายเดือนสำหรับผู้ป่วยกระดูกสันหลังหัก ซึ่งตัวแปรเหล่านี้ทำให้ค่า ICER เปลี่ยนแปลงไปมากที่สุดตามลำดับ

ประสิทธิผลของยา bisphosphonates หากประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกสันหลังหักในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหักลดลงมากที่สุดที่ RR เท่ากับ 1.04 คือเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ จะทำให้ค่า ICER เปลี่ยนแปลงถึงร้อยละ 13,725 หากราคายา bisphosphonates ต่ำสุดเป็นราคาเม็ดละ 52 บาท ผลการศึกษาเกิด cost saving คือต้นทุนต่ำกว่าและประสิทธิภาพสูงกว่าตัวเปรียบเทียบ แต่หากเป็นยาต้นแบบค่ายาสูงที่สุด 309 บาทต่อเม็ดจะทำให้ ICER เพิ่มขึ้น เปลี่ยนแปลงถึงร้อยละ 97 ซึ่งค่า ICER มากกว่าความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาท

ทำให้ยาไม่คุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ หากประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกสะโพกหักในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหักหักลดลงต่ำสุดจะทำให้ยาไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โดยให้ค่า ICER เพิ่มขึ้นเปลี่ยนแปลงถึงร้อยละ 66 สัดส่วนกระดูกสันหลังหักแบบไม่มีอาการต่อกระดูกสันหลังหักทั้งหมด หากสัดส่วนมากขึ้นเป็นร้อยละ 60 จะทำให้ค่า ICER เพิ่มขึ้นร้อยละ 17 ค่าดูแลผู้ป่วยกระดูกสันหลังหักรายเดือนหากลดลงต่ำสุดเหลือ 2,872 บาท จะให้ค่า ICER เพิ่มขึ้น ซึ่งตัวแปรเหล่านี้ทำให้ผลการศึกษาเปลี่ยนแปลงเป็นไม่คุ้มค่าได้ ส่วนตัวแปรอื่นๆที่เปลี่ยนไปไม่ทำให้ผลการศึกษาเปลี่ยนแปลง สำหรับการวิเคราะห์ความไวตัวแปรเดียว ผลการศึกษาแสดงเป็น Tornado diagram แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงค่า ICER เรียงลำดับ บนไปล่างจากตัวแปรที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงมากที่สุดไปจนถึงตัวแปรที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงน้อยสุด 8 ตัวแปรแรกจากตัวแปรทั้งหมดในแบบจำลองที่เกี่ยวข้อง และตัวแปรเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่เปลี่ยนแปลงมากที่สุด 4 ตัวแปร โดยเมื่อตัวแปรเปลี่ยนแปลงเป็นค่าที่ต่ำที่สุด (แสดงด้วยกราฟแท่งสีน้ำเงิน) หรือค่าที่สูงที่สุด (แสดง



ด้วยกราฟแท่งสีแดง) แสดงดัง ภาพที่ 7 พบว่าตัวแปรเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยามีผลน้อยมากไม่ทำให้ผลการศึกษาเปลี่ยนแปลง คิดเป็นเปอร์เซ็นการเปลี่ยนแปลงค่า ICER อยู่ที่ร้อยละ (-0.016)-0.145 ผลการศึกษาแสดงเป็น Tornado diagram ดัง ภาพที่ 7

ภาพที่ 7 Tornado diagram แสดงผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนด้วยวิธี one way sensitivity

4.3 ผลการวิเคราะห์ภาระงบประมาณ

จากการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์พบว่ายา bisphosphonates ที่ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทหรือ 1 เท่าของ GNI มีความคุ้มค่าเมื่อเริ่มให้ยาที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 หากจะพิจารณายา bisphosphonates เข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติก็

จะต้องพิจารณาถึงผลกระทบต่องบประมาณที่จะเกิดขึ้น หากให้ยาในการป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน ซึ่งการวิเคราะห์จะใช้มุมมองของผู้จ่ายเงิน (third party payer) โดยค่าใช้จ่ายที่รัฐต้องสนับสนุนเป็นค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นจากการให้ยา bisphosphonates ภาระงบประมาณจะขึ้นอยู่กับความชุกและอุบัติการณ์ของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน ข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยทราบเพียงความชุกของโรคกระดูกพรุน (BMD T-score≤-2.5) ในประชากรเพศหญิงแต่ละช่วงอายุและไม่ทราบถึงจำนวนประชากรที่มีค่า BMD T-score ในช่วงต่างๆ เช่น BMD T-score ≤ -2.5, ≤ -3.0, ≤ -3.5, ≤ -4.0 ทำให้เป็นข้อจำกัดในการการศึกษาผลกระทบด้านงบประมาณ

การวิจัยครั้งนี้จะคำนวณภาระงบประมาณการรักษาเมื่อเริ่มให้ยาที่อายุ 65 ปีขึ้นไป เป็นระยะเวลา 5 ปี โดยให้ยา bisphosphonates เป็นระยะเวลา 5 ปี ในมุมมองของผู้จ่ายเงิน แบ่งเป็น 2 ทางเลือก ได้แก่

ทางเลือกที่ 1 ให้ผู้ป่วยทุกรายที่เป็นโรคกระดูกพรุน (BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2.5) โดยการวัดความหนาแน่นของกระดูกด้วย DXA เป็นข้อมูลจากการศึกษาความชุกโรคกระดูกพรุนของ Limpaphyom และคณะ [6] และ

ทางเลือกที่ 2 เริ่มให้ยาโดยดูจากโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักหรือที่ตำแหน่งกระดูกสำคัญหัก จากการศึกษาของฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุล [75] กำหนดให้เริ่มการรักษาได้เมื่อโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 ซึ่งเป็นเกณฑ์เริ่มต้นการรักษาที่เป็นที่ยอมรับของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย

ทางเลือกที่ 1 ข้อมูลสถิติจำนวนประชากรของประเทศไทยปี พ.ศ. 2558 แบ่งตามช่วงอายุ เพศหญิงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป มีจำนวนทั้งสิ้น 3,252,333 คน (สำนักงานสถิติแห่งชาติ) โดยคาดการณ์จำนวนประชากรเป้าหมายจากการศึกษาความชุกและอุบัติการณ์ในประเทศไทยของ Limpaphyom และคณะ [6] คาดการณ์จำนวนประชากรอายุ 65 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคกระดูกพรุนจำนวน 1,510,381 คน แสดงดัง ตารางที่ 30

ตารางที่ 30 คาดการณ์จำนวนผู้ประชากรโรคกระดูกพรุน

อายุ (ปี)	เพศหญิง (คน)	ความชุก	คาดการณ์ประชากรโรคกระดูกพรุน (คน)
65-69	1,251,541	0.3260	408,002
70-74	855,106	0.4960	424,133
75-79	681,261	0.5920	403,307
80-84	464,425	0.5920	274,940

หากยา bisphosphonates บรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ในข้อบ่งใช้สำหรับการป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหัก ที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ทุกคน ทั้งผู้ป่วยรายเก่าที่คำนวณจากความชุกและผู้ป่วยรายใหม่ที่คำนวณจากอุบัติการณ์ ในช่วงระยะเวลา 5 ปีเฉลี่ยปีละ 1,427,035 คน จำนวนประชากรเป้าหมายเฉลี่ยต่อปีจะลดลงหากเริ่มให้ผู้ป่วยที่อายุมากขึ้น แสดงดัง ตารางที่ 31 เมื่อคิดค่ายา ณ ราคาปัจจุบัน bisphosphonates เฉลี่ยเม็ดละ 202 บาท คิดเป็นภาระงบประมาณมุมมองผู้จ่ายเงินเฉลี่ยปีละประมาณ 15,964 ล้านบาท ซึ่งภาระงบประมาณจะลดลงหากเริ่มให้ยาที่อายุมากขึ้น แสดงดัง ตารางที่ 32 หากราคายา bisphosphonates ลดลงร้อยละ 50 เหลือราคาเม็ดละ 101 บาท ภาระงบประมาณจะลดลงเหลือเฉลี่ยปีละ 9,130 ล้านบาทต่อปี และหากราคายา bisphosphonates ลดลงร้อยละ 75 เหลือราคาเม็ดละ 51 บาท ภาระงบประมาณจะลดลงเหลือเฉลี่ยปีละ 5,713 ล้านบาทต่อปี เมื่อเริ่มให้ที่อายุ 65 ปีขึ้นไป แสดงดัง ตารางที่ 33

ตารางที่ 31 ประมาณการจำนวนประชากรเพศหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน

อายุ	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	เฉลี่ยปีละ(คน)
65ปีขึ้นไป	1,510,381	1,466,576	1,424,860	1,385,052	1,348,309	1,427,035
70 ปีขึ้นไป	1,102,379	1,076,655	1,053,086	1,032,537	1,015,848	1,056,101
75 ปีขึ้นไป	678,246	668,889	659,406	650,956	643,896	660,279
80 ปีขึ้นไป	274,940	277,660	281,140	285,753	290,729	282,044

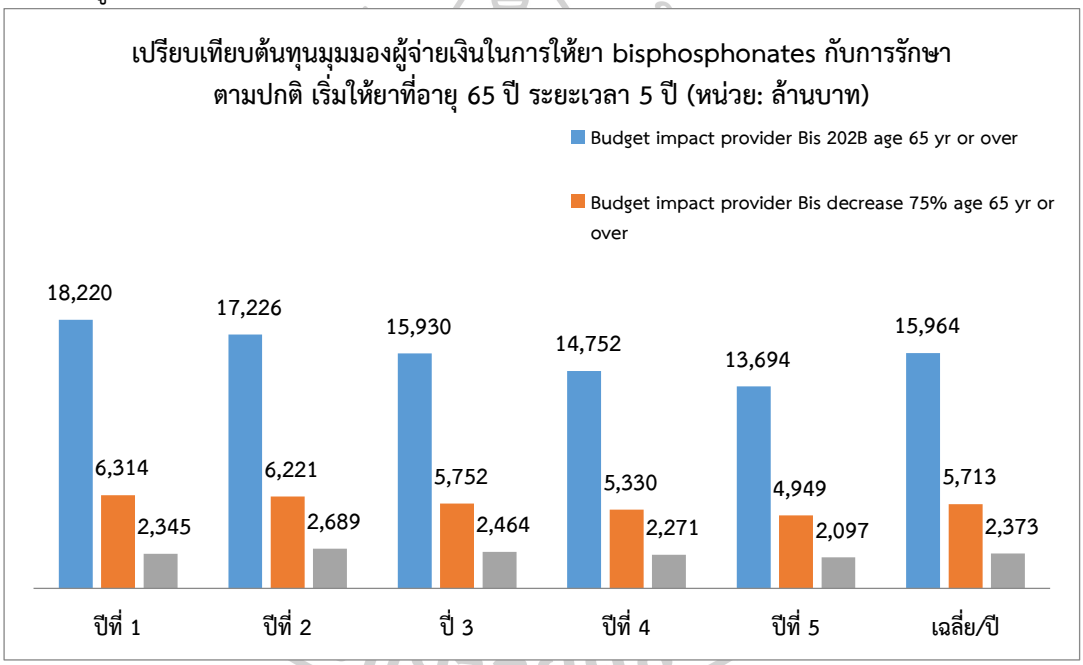
ตารางที่ 32 ภาระงบประมาณมุมมองของผู้จ่ายเงินของการรักษาโรคกระดูกพรุน ที่ราคายา bisphosphonates เม็ดละ 202 บาท (หน่วย: ล้านบาท)

อายุ	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	เฉลี่ยปีละ
65ปีขึ้นไป	18,220	17,226	15,930	14,752	13,694	15,964
70 ปีขึ้นไป	13,298	12,648	11,783	11,021	10,361	11,822
75 ปีขึ้นไป	8,182	7,860	7,386	6,963	6,588	7,396
80 ปีขึ้นไป	3,317	3,265	3,159	3,079	3,012	3,166

ตารางที่ 33 ภาระงบประมาณของการรักษาโรคกระดูกพรุน ที่ราคายา bisphosphonates ลดลงร้อยละ 75 (หน่วย: ล้านบาท)

อายุ	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	เฉลี่ยปีละ
65ปีขึ้นไป	6,314	6,221	5,752	5,330	4,949	5,713
70 ปีขึ้นไป	4,608	4,567	4,254	3,980	3,742	4,230
75 ปีขึ้นไป	2,835	2,837	2,666	2,514	2,379	2,646
80 ปีขึ้นไป	1,149	1,177	1,139	1,110	1,086	1,132

ภาระงบประมาณระยะเวลา 5 ปี เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยา bisphosphonates และกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามปกติในประชากรอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป มุมมองของผู้จ่ายเงิน โดยต้นทุนของทั้ง 2 กลุ่มที่เหมือนกันประกอบด้วย ค่ารักษาผู้ป่วยนอก-ผู้ป่วยในจากการรักษาโรคกระดูกพรุนและกระดูกหัก ค่าแคลเซียมและวิตามินดี และสำหรับกลุ่มที่ได้รับยาจะมีต้นทุนจากค่ายา bisphosphonates และค่ารักษาเมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา เปรียบเทียบต้นทุนของผู้จ่ายเงินในการรักษาตามปกติและการรักษาด้วยยา โดยการรักษาด้วยยาจะคิดค่ายา bisphosphonates เม็ดละ 202 บาท และที่ราคา bisphosphonates ลดลงร้อยละ 75 แสดงให้เห็นว่าการรักษาตามปกติมีต้นทุนเฉลี่ยปีละ 2,373 ล้านบาท หากรักษาด้วยยาที่ราคาเม็ดละ 202 บาท คิดเป็นต้นทุน 15,964 ล้านบาท และถ้าค่ายาลดลงร้อยละ 75 ต้นทุนเฉลี่ยจะเหลือปีละ 5,713 บาท ซึ่งผู้จ่ายเงินจะต้องจ่ายส่วนเพิ่มเท่ากับ 3,340 ล้านบาท แสดงดัง ภาพที่ 8



ภาพที่ 8 เปรียบเทียบต้นทุนมุมมองผู้จ่ายเงินในการให้ยา bisphosphonates และ การรักษาตามปกติ ระยะเวลา 5 ปี (หน่วย ล้านบาท)

เนื่องจากการให้ยาในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป เป็นอายุที่ทำให้เริ่มมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จะทำให้งบประมาณเฉลี่ยสูงถึง 5,713 ล้านบาท เมื่อคิดราคายา bisphosphonate ลดลงร้อยละ 75 และหากเริ่มให้ยาในช่วงที่ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มหรือ ICER มีความคุ้มค่ามากที่สุด เริ่มให้ยาในผู้ที่อายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป ที่เป็นโรคกระดูกพรุน (BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5) จะทำให้เป็นภาระงบประมาณ 4,230 ล้านบาท ซึ่งเป็นงบประมาณที่ค่อนข้างสูง หากพิจารณาเพิ่มเติมโดยไม่ให้ยาในผู้ป่วยทุกรายที่เป็นโรคกระดูกพรุน เนื่องจากในผู้ป่วยบางรายมีความเสี่ยงต่ำในการเกิดกระดูกหัก ผู้ป่วยบางรายมีความเสี่ยง

สูงในการเกิดกระดูกหักควรพิจารณาให้ยาก่อน การใช้เกณฑ์โอกาสกระดูกหักมาพิจารณาร่วมด้วยจะเป็นประโยชน์ในแง่การให้การรักษา

เมื่อพิจารณาที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปและค่า BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ที่เริ่มมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จาก ตารางที่ 8 และ ตารางที่ 10 จะได้ค่า โอกาสเสี่ยงการเกิดกระดูกสะโพกที่ระยะเวลา 10 ปี (10-year probability of a hip fracture) มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2.4 และ โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปี (10-year probability of a major osteoporosis-related fracture) มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 7.4 ตามลำดับ จะเริ่มมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สำหรับคนไทย หากจะใช้เกณฑ์โอกาสเสี่ยงการเกิดกระดูกหักมากำหนดกลุ่มประชากรเป้าหมายในประเทศไทย และคำนวณภาระงบประมาณจากกลุ่มประชากรดังกล่าวก็จะคำนวณงบประมาณได้ แต่จากข้อจำกัดของข้อมูลประชากรดังกล่าวทำให้ไม่สามารถคาดการณ์กลุ่มประชากรได้ อย่างไรก็ตามแนวทางการรักษาของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทยแนะนำเกณฑ์หนึ่งซึ่งใช้ค่าโอกาสเสี่ยงการเกิดกระดูกหักมาพิจารณาร่วมด้วย คือ โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปีที่ตำแหน่งกระดูกสะโพก มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 และตำแหน่งกระดูกสำคัญ มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 และจากการศึกษาในประเทศไทยของฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุล [75] เมื่อใช้ Japanese reference พบว่าจำนวนประชากรที่มีโอกาสการเกิดกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปีที่กระดูกสะโพก มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 และที่ตำแหน่งกระดูกสำคัญ มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 มีร้อยละ 15.7 และร้อยละ 7.3 ของประชากรตามลำดับ พบว่าหากให้ยาในผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหัก มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 จะต้องให้ยาเฉลี่ยปีละ 237,420 รายต่อปี ดังตารางที่ 34 เป็นระยะเวลา 5 ปี คิดค่ายาราคาลดลงร้อยละ 75 จะเป็นภาระงบประมาณในมุมมองของผู้จ่ายเงินเฉลี่ยปีละ 1,056 ล้านบาท และงบประมาณจะลดลงเหลือ 669 ล้านบาทหากเริ่มให้ที่อายุ 70 ปีขึ้นไป ตามลำดับแสดงดัง

ตารางที่ ***35***

ตารางที่ 34 ประมาณการจำนวนประชากรเพศหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหัก > 20%

อายุ	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	เฉลี่ยปีละ(คน)
65ปีขึ้นไป	237,420	249,484	262,240	274,906	288,839	237,420
70 ปีขึ้นไป	146,058	155,091	164,956	176,024	188,943	146,058
75 ปีขึ้นไป	83,635	91,929	99,767	107,730	116,051	83,635
80 ปีขึ้นไป	33,903	41,281	48,974	57,158	65,364	33,903

ตารางที่ 35 ภาระงบประมาณของการรักษาผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและมีภาวะกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหัก > 20% ที่ราคายา bisphosphonates ลดลงร้อยละ (หน่วย: ล้านบาท)

อายุ	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	เฉลี่ย/ปี
65ปีขึ้นไป	992	1,057	1,065	1,075	1,092	1,056
70 ปีขึ้นไป	611	657	671	690	718	669
75 ปีขึ้นไป	350	389	406	424	443	402
80 ปีขึ้นไป	142	175	201	228	255	200

หากให้ยาในผู้หญิงไทยที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหัก มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 จะต้องให้ยาเฉลี่ยปีละ 564,722 รายต่อปี ดัง ตารางที่ 36 การให้ยาระยะเวลา 5 ปี ที่ราคายา bisphosphonates ลดลงร้อยละ 75 คิดเป็นภาระงบประมาณเฉลี่ยปีละ 1,440 ล้านบาท หากเริ่มให้ยาที่อายุสูงขึ้น เช่น เริ่มต้นให้ที่อายุ 70 ปี งบประมาณจะลดลงเหลือ 1,270 ล้านบาท แสดงดังตารางที่ 37

ตารางที่ 36 ประมาณการจำนวนประชากรเพศหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและเป็นโรคกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่สะโพก > 3%

อายุ	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	เฉลี่ยปี/
65 ปีขึ้นไป	510,616	536,562	563,996	591,235	621,201	564,722
70 ปีขึ้นไป	314,124	333,552	354,768	378,573	406,358	357,475
75 ปีขึ้นไป	179,873	197,711	214,568	231,693	249,590	214,687
80 ปีขึ้นไป	72,915	88,783	105,328	122,929	140,577	106,106

ตารางที่ 37 ภาระงบประมาณของการรักษาผู้หญิงไทยวัยหมดประจำเดือนและเป็นโรคกระดูกพรุนที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหัก $\geq$ 3% ที่ราคา bisphosphonates ลดลงร้อยละ 75 (หน่วย: ล้านบาท)

อายุ	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	เฉลี่ยปี/
65ปีขึ้นไป	1,313	1,413	1,442	1,485	1,545	1,440
70 ปีขึ้นไป	752	837	874	912	953	866
75 ปีขึ้นไป	305	376	432	490	548	430
80 ปีขึ้นไป	2,134	2,274	2,291	2,313	2,349	2,272

บทที่ 5
สรุป อภิปราย และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

โรคกระดูกพรุนเป็นสาเหตุของการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งกระดูกสะโพก กระดูกสันหลังและกระดูกข้อมือ แม้ถูกแรงกระทบเพียงเล็กน้อย ซึ่งกระดูกหักก่อให้เกิดความพิการและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต ทำให้เกิดความสูญเสียแก่ครอบครัว สังคมและประเทศชาติ กระดูกพรุนพบอัตราสูงมากในหญิงวัยหมดประจำเดือนเนื่องจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนและความเสื่อมของสภาพของร่างกาย ซึ่งปกติฮอร์โมนเอสโตรเจนจะช่วยยับยั้งการสลายกระดูก การขาดเอสโตรเจนจึงทำให้อัตราการสลายกระดูกเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ทำให้มวลกระดูกลดลง โครงสร้างกระดูกขาดความแข็งแรงจึงทำให้เป็นโรคกระดูกพรุนและเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักตามมา การรักษาโรคกระดูกพรุนมีเป้าหมายเพื่อป้องกันกระดูกหัก ตามแนวทางการรักษาแนวของ NICE guideline สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ไม่มีประวัติกระดูกหักแนะนำ ได้แก่ bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), raloxifene, strontium ranelate และ denosumab ร่วมกับการรักษาแบบไม่ใช้ยาได้แก่ การได้รับแคลเซียมและวิตามินดีอย่างเพียงพอ รับประทานอาหารโปรตีนอย่างเพียงพอ ออกกำลังกายเหมาะสม หลีกเลี่ยงพฤติกรรมเสี่ยงเช่นบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมาก ยารักษาโรคกระดูกพรุนมีประสิทธิผลดีแต่เนื่องจากยาแต่ละตัวมีราคาแพงอาจทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และยังไม่มียาตัวใดที่ได้บรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติสำหรับรักษาโรคกระดูกพรุนเพื่อป้องกันกระดูกหักในประเทศไทย การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จึงมีความสำคัญเพื่อพิจารณาให้ยาอยู่ในชุดสิทธิประโยชน์สำหรับคนไทยซึ่งจะทำให้ประชาชนสามารถเข้าถึงยาได้และผู้จ่ายเงินสามารถจ่ายได้ในงบประมาณที่มีอยู่อย่างจำกัด

การประเมินความคุ้มค่าต้นทุนอรรถประโยชน์

งานวิจัยนี้ได้ศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการให้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหัก มุมมองทางสังคม โดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟจำลองสถานะทางสุขภาพผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน เป็นการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของยาทางเลือก 4 ตัว เปรียบเทียบกับการรักษาตามปกติ (usual care) โดยทั้ง 2 กลุ่มได้รับเพียงแคลเซียมและวิตามินดี ในมุมมองทางสังคม กรอบระยะเวลาตลอดชีพหรือจนถึงอายุ 100 ปี ใช้เกณฑ์ประเมินความคุ้มค่าด้วยอัตราส่วนต้นทุนต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นไม่เกิน 1 เท่าของรายได้ต่อหัวประชาชาติ (Gross National Income per Capita; GNI) ซึ่งปัจจุบันประเทศไทยนั้นมีรายได้ต่อหัวประชาชาติเท่ากับ 160,000 บาท หากยาให้ค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ไม่เกิน 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น ถือว่ายานั้นมีความคุ้มค่าทางทางเศรษฐศาสตร์

ผลการวิจัยยา 4 ทางเลือก ได้แก่ bisphosphonates (รวมประสิทธิผล alendronate, risedronate), raloxifene, strontium ranelate ทั้ง 3 ตัวเป็นยาชนิดรับประทาน และ denosumab เป็นยาฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง จากผลการศึกษาเมื่อพิจารณาที่อายุ 50 ปีขึ้นไป BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 พบว่ายามีต้นทุนและให้ค่าปีสุขภาวะและปีชีวิตที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาตามปกติ ยาที่มีความคุ้มค่ามากที่สุดหรือให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มต่ำที่สุดในการเพิ่มผลลัพธ์ปีสุขภาวะ 1 ปีเท่ากัน คือ bisphosphonates รองลงมาคือ denosumab และ raloxifene ตามลำดับ ให้ค่าอัตราส่วนของต้นทุนส่วนเพิ่ม (ICER) เท่ากับ 217,953 บาท 587,025 บาท และ 960,831 บาท ต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น ตามลำดับ ยกเว้นยา strontium ranelate ต้นทุนสูงกว่าและให้ปีสุขภาวะต่ำกว่าการให้แคลเซียมและวิตามินดี เรียกว่าเกิดภาวะ dominated

เมื่อพิจารณาการให้ยาที่อายุมากขึ้นและค่า BMD T-score ต่ำลง พบว่ายา bisphosphonates เริ่มมีความคุ้มค่าเมื่อเริ่มให้ยาที่อายุ 65 ปีขึ้นไปที่ค่า BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ซึ่งให้ค่าต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) เท่ากับ 131,257 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นและมีความคุ้มค่ามากที่สุดเมื่อเริ่มให้ยาที่อายุ 70 ปีขึ้นไป ยา denosumab มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เมื่อเริ่มให้ที่อายุ 80 ปีขึ้นไป BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ให้ค่า ICER 151,083 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น ส่วนตัวยาอีก 2 ทางเลือก ได้แก่ raloxifene, strontium ranelate ไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะในทุกช่วงอายุและ BMD T-score หากพิจารณาความร่วมมือในการใช้ยาลงลงร้อยละ 50 ยา bisphosphonates ให้ค่า ICER สูงขึ้นแต่ยังคุ้มค่าเมื่อเริ่มให้ที่อายุ 65 ปีขึ้นไป BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 เท่าเดิม

การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

การวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์ที่ใช้ในการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน ทั้ง 2 แบบ ได้แก่ การวิเคราะห์ความไวแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็นและการวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น การวิเคราะห์ความไวแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็นที่นำมาใช้คือการวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (one way sensitivity) แสดงผลเป็นทอร์นาโดไดอะแกรม พบว่าตัวแปรที่เปลี่ยนแปลงจากค่ากรณีอ้างอิงเป็นค่าต่ำสุดและค่าสูงสุดที่เป็นไปได้ แล้วทำให้ผลลัพธ์เปลี่ยนแปลงไปเป็นไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ได้แก่ ประสิทธิผลของยาในการป้องกันกระดูกสันหลังในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหักต่ำสุดค่ายา bisphosphonates สูงสุด และประสิทธิผลของยาในการป้องกันกระดูกสะโพกหักในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหักต่ำสุด สัดส่วนกระดูกสันหลังหักแบบไม่แสดงอาการต่อกระดูกสันหลังหักทั้งหมด ต้นทุนทางตรงที่ไม่ใช่ทางการแพทย์ต่ำสุด ได้แก่ จำนวนชั่วโมงของผู้ดูแลผู้ป่วยที่กระดูกสันหลังหักต่อปี ตัวแปรเหล่านี้ทำให้ผลลัพธ์เปลี่ยนเป็นไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มีผลเพียงเล็กน้อยต่อผลลัพธ์ การรักษาโรคกระดูกพรุนด้วยยา bisphosphonates ในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่ไม่มีประวัติกระดูกหักอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 พิจารณาในมุมมองทางสังคม ที่ความเต็มใจจ่ายเท่ากับ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้นเป็น

ทางเลือกที่มีโอกาสคุ้มค่าร้อย 61.2 (โอกาสร้อยละ 61.2 ที่จะตัดสินใจถูกต้อง) หรือการให้ยามีความคุ้มค่าร้อยละ 50 ที่ความเต็มใจจ่าย 130,000 บาท

ภาระงบประมาณ

การให้ยา bisphosphonates ในหญิงไทยวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนเริ่มมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 หากนำยา bisphosphonates เข้ามาบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ เป็นยาในสิทธิประโยชน์ที่สามารถเบิกจ่ายได้ ผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้โดยไม่ต้องชำระเงินเอง เมื่อนำมาคำนวณภาระงบประมาณระยะเวลา 5 ปีในมุมมองของผู้จ่ายเงิน (third party payer) โดยการคำนวณจากสถิติจำนวนประชากรหญิงไทย ความชุกและอุบัติการณ์โรคกระดูกพรุน พบว่าจำนวนประชากรเป้าหมายมีจำนวน 1,427,035 คนต่อปี การให้ยา bisphosphonates 70 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ณ ราคาปัจจุบัน ซึ่งค่าเฉลี่ยเม็ดละ 202 บาทคิดเป็นงบประมาณ 15,964 ล้านบาทต่อปี หากราคาลดลงร้อยละ 50 เหลือเม็ดละ 101 บาท งบประมาณจะลดลงเป็น 9,130 ล้านบาท และหากราคาลดลงร้อยละ 75 เหลือเม็ดละ 51 บาท งบประมาณจะลดลงเป็น 5,713 ล้านบาท หากเปรียบเทียบกับการรักษาตามปกติผู้จ่ายเงินจะมีภาระงบประมาณที่ต้องจ่ายอยู่แล้วเท่ากับ 2,373 ล้านบาทเป็นพื้นฐาน การให้ยาที่ราคาเม็ดละ 202 บาท คิดเป็นงบประมาณ 15,964 ล้านบาท และถ้าค่ายาลดลงร้อยละ 75 งบประมาณจะเหลือปีละ 5,713 บาท ซึ่งผู้จ่ายเงินจะต้องจ่ายส่วนเพิ่มเท่ากับ 3,340 ล้านบาท และหากพิจารณาให้ยา bisphosphonates เฉพาะในผู้ที่มีความเสี่ยงกระดูกหักซึ่งแนวทางการรักษาของมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทยและราชวิทยาลัยแพทย์ออโธปิดิกส์แห่งประเทศไทยเป็นแนวทางในการตัดสินใจร่วมเพื่อเริ่มให้ยาในผู้ที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปีมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 หรือโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปีมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 ซึ่งข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยของ ฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุล [75] เมื่อใช้ Japanese reference พบว่า โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปีมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 และโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปีมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 เท่ากับร้อยละ 7.3 และร้อยละ 15.7 ของประชากรตามลำดับ คิดเป็นประชากรเฉลี่ยปีละ 237,420 และ 564,722 คนตามลำดับ หากคิดค่ายา bisphosphaonates ที่ลดลงร้อยละ 75 เป็นค่ายาเม็ดละ 51 บาทจะเป็นงบประมาณเฉลี่ยปีละ 1,056 และ 2,272 ล้านบาทตามลำดับ และหากเริ่มให้ยาที่อายุ 70 ปีขึ้นไป งบประมาณเหลือเฉลี่ยปีละ 669 และ 1,440 ล้านบาทตามลำดับ

อภิปรายผลการวิจัย

ผลการวิจัยความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในการให้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหักครั้งนี้มีความคุ้มค่าเมื่อเริ่มให้ยาที่อายุ 65 ปีขึ้นไป BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ให้ผลสอดคล้องกับประเทศอังกฤษจากการศึกษาของ Borgstrom และคณะ [23] ที่พบว่าการให้ยา risedronate ที่ BMD T-score เท่ากับ

-2.5 มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เมื่อเริ่มให้ยาที่อายุ 65 ปีขึ้นไป และการศึกษาของ Kanis และคณะ [24] พบว่าการให้ยา alendronate ที่ BMD T-score เท่ากับ -2.5 มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในทุกช่วงอายุตั้งแต่อายุ 50 ปีในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกและที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป พบว่าต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มลดลงอย่างมาก การให้ยาจะมีความคุ้มค่าเพิ่มขึ้นเมื่ออายุมากขึ้นและ BMD T-score ลดลงสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าทั้งในและต่างประเทศ [15, 20, 23-25] เนื่องจากเมื่ออายุมากขึ้นโอกาสการเกิดกระดูกหักจะสูงขึ้น การให้ยาเพื่อป้องกันกระดูกหักจึงลดการเกิดกระดูกหักได้มากทำให้การให้ยามีความคุ้มค่ามากขึ้น การศึกษาต่างประเทศส่วนใหญ่เป็นมุมมองของ healthcare ยาที่มีความคุ้มค่ามากที่สุดคือ alendronate รองลงมาคือ etidronate, risedronate, strontium ranelate และ raloxifene (raloxifene แบบไม่คิดการลดโอกาสการเกิดมะเร็งเต้านม) [24] แบบจำลองสภาวะโรคของการวิจัยนี้มีความแตกต่างกันจากการศึกษาของต่างประเทศคือ ต่างประเทศการเปลี่ยนสถานะหลังจากกระดูกสะโพกหักครั้งที่ 1 ผู้ป่วยจะมีโอกาสอยู่ที่สภาวะหลังกระดูกสะโพกหักครั้งที่ 1 กระดูกสะโพกหักครั้งที่ 2 หรือเสียชีวิต ไม่มีโอกาสเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งอื่นๆได้อีก [23] อย่างไรก็ตามพบว่าแบบจำลองแบบต่างประเทศมีความง่ายกว่าและมีผลต่อผลลัพธ์ค่า ICER เพียงเล็กน้อย [24] การศึกษาก่อนหน้าในประเทศไทยของปฤษฐพร กิ่งแก้ว [20] พบว่าการให้ยารักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ที่มีประวัติกระดูกหักมีความคุ้มค่ามากกว่าผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหักทั้งในมุมมองทางสังคมและมุมมองของผู้ให้บริการ ในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหักการให้ยา alendronate มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่อายุ 65 ปีขึ้นไป BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ในมุมมองทางสังคม ให้ค่า ICER เท่ากับ 113,000 บาทต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น ในขณะที่ยาตัวอื่นไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โดยค่าความเต็มใจจ่าย ณ ปี 2556 เท่ากับ 120,000 บาทต่อปีสุขภาวะ [20]

การศึกษาครั้งนี้ใช้แบบจำลองมาร์คอฟของ ปฤษฐพร กิ่งแก้ว [20] แต่มีความแตกต่างที่ค่าตัวแปรนำเข้าในแบบจำลองมาร์คอฟและเพิ่มเติมจากการศึกษาเดิม 4 อย่าง ได้แก่ 1) นำเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยามาพิจารณาด้วย การศึกษานี้คิดเฉพาะเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยากับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา (placebo) และรุนแรงเป็นสาเหตุให้ต้องหยุดยา หรือผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้นำเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นั้นมาพิจารณาด้วย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของ bisphosphonates ที่นำมาวิเคราะห์ได้แก่ atypical femoral fracture (AFF) และ Osteonecrosis of the jaw (ONJ) ซึ่งทั้งการศึกษาในประเทศและต่างประเทศก่อนหน้าไม่ได้นำมาวิเคราะห์ [23-25] การศึกษาต่างประเทศมีการคิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา bisphosphonates เฉพาะ gastrointestinal side effect ในขั้นตอนการวิเคราะห์ความไว แต่ไม่ได้คิดในกรณีอ้างอิงพบว่ามีผลต่อผลลัพธ์เพียงเล็กน้อย [23-25] งานวิจัยนี้พิจารณาเฉพาะ serious gastrointestinal side effect พบว่าไม่แตกต่างจากผู้ไม่ได้รับยาหรือ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงไม่ได้นำ gastrointestinal side effect มาพิจารณาด้วย 2) การศึกษาครั้งนี้รวมประสิทธิผลของยากลุ่ม bisphosphonates 2 ตัว ได้แก่ alendronate 70 มิลลิกรัม และ risedronate 35 มิลลิกรัม เข้าด้วยกันซึ่งการศึกษาก่อนหน้าศึกษาแยกตัวยา alendronate และ risedronate 3) คุณภาพชีวิต (utility) หากเกิดกระดูกมากกว่า 1 ครั้งที่ตำแหน่งใดก็ตามจะมีการปรับค่าตัวคูณ (reference case multipliers) ทุกครั้ง ซึ่งเดิมคิดเฉพาะคุณภาพชีวิต ณ สถานะทาง

สุขภาพนั้นๆ เช่น ผู้ป่วยเกิดกระดูกสะโพกหัก (คุณภาพชีวิต เท่ากับ 0.584) แล้วไปหักต่อที่กระดูกสันหลัง (คุณภาพชีวิต เท่ากับ 0.717) การศึกษาเดิมจะคิดสภาวะปัจจุบันคือคุณภาพชีวิตกระดูกสันหลังหัก ซึ่งจะทำให้ค่าคุณภาพชีวิตสูงขึ้นจาก 0.584 เป็น 0.717 ทั้งๆที่คุณภาพชีวิตผู้ป่วยควรลดลง ดังการศึกษาของ Si L และคณะ [16] พบว่าผู้ป่วยในปีถัดๆไปหลังจากกระดูกหักคุณภาพชีวิตจะไม่เพิ่มไปเท่าเดิมก่อนการเกิดกระดูกหัก 4) ต้นทุนในการรักษากระดูกหักและรักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาเป็นข้อมูลที่นำมาจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) และสำนักงานกลางสารสนเทศ (สกส.) ซึ่งการศึกษาเดิมได้มาจาก สกส. การเพิ่มเติมข้อมูลจาก สปสช. ทำให้ได้ข้อมูลส่วนใหญ่ของประเทศ ผลของตัวแปรนำเข้าในแบบจำลองมาร์คอฟที่แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้าส่งผลต่อผลลัพธ์ต้นทุนอรรถประโยชน์ดังนี้ 1) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา ทำให้ต้นทุนในการรักษาสำหรับกลุ่มที่ได้รับยาสูงขึ้น คุณภาพชีวิตลดลงใน 1 ปีแรกหลังเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา ได้แก่ AFF และ ONJ ของยา bisphosphonates ค่อนข้างต่ำ เท่ากับ 13 และ 3.47 ต่อประชากรหนึ่งแสนคนตามลำดับ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ส่งผลเพียงเล็กน้อยต่อค่าต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) 2) ประสิทธิผลรวมของยา alendronate และ risedronate เป็นตัวแทนของกลุ่ม bisphosphonates มีประโยชน์ในแง่ของการรักษาทำให้ผู้ป่วยมีทางเลือกในการใช้ยาเพิ่มมากขึ้น ทำให้เกิดการแข่งขันด้านราคาหากยากลุ่มนี้ได้บรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยเนื่องจากยามีประสิทธิภาพดี ให้ค่า 3) คุณภาพชีวิตลดลงในผู้ที่เกิดกระดูกหักซ้ำๆ ทำให้คุณภาพชีวิตลดลงมากขึ้น ส่งผลให้ยามีความคุ้มค่ามากขึ้นเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าและ 4) ต้นทุนการรักษาของ สปสช.เป็นสิทธิประกันสุขภาพแห่งชาติซึ่งเป็นกลุ่มประชากรส่วนใหญ่ของประเทศเมื่อนำมารวมกับสิทธิข้าราชการส่งผลให้ต้นทุนลดลงเนื่องจากสิทธิประกันสุขภาพแห่งชาติเป็นค่ารักษาที่ต่ำกว่าส่งผลให้ค่าต้นทุนประสิทธิผลสูงขึ้น หรือความคุ้มค่าลดลง

การวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์พบว่าประสิทธิภาพของยาในการป้องกันกระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังหักที่ลดลง ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับทางการแพทย์ภาวะหลังกระดูกสันหลังหักที่ต่ำลง ค่ายา bisphosphonate ที่สูงขึ้น และสัดส่วนกระดูกสันหลังหักแบบไม่แสดงอาการต่อกระดูกสันหลังหักทั้งหมด เป็นตัวแปรที่ทำให้ผลลัพธ์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเปลี่ยนแปลงไปอย่างมาก ทำให้ไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ได้ สำหรับประสิทธิผลในการป้องกันกระดูกสะโพกหักและกระดูกสันหลังหักในผู้ที่ไม่มีประวัติกระดูกหัก RR เท่ากับ 0.79 [0.44, 1.44] และ 0.64 [0.39, 1.04] ตามลำดับ ซึ่งเป็นค่าที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานเป็นค่าที่มีความน่าเชื่อถือ ประกอบกับเป็นผลลัพธ์ที่ได้จากการวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น โดยการสุ่มตัวแปรตามลักษณะการกระจายตัวของข้อมูลจำนวน 1,000 ครั้งโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ ต้นทุนราคายามีความสำคัญมากหากราคายาลดลงต่ำสุดเป็นเม็ดละ 52 บาท ยาจะมีประสิทธิผลสูงกว่าและต้นทุนต่ำกว่า เรียกว่า cost saving ในมุมมองทางสังคม สัดส่วนกระดูกสันหลังหักแบบไม่แสดงอาการต่อกระดูกสันหลังหักทั้งหมดได้มาจากการศึกษาอุบัติการณ์ในประเทศไทย อย่างไรก็ตามการนำแบบจำลองนี้ไปใช้จึงต้องนำไปใช้อย่างระมัดระวัง ตัวแปรการศึกษานี้ไม่ได้วิเคราะห์ความไวของความร่วมมือในการใช้ยาเป็นช่วงๆ พิจารณาเพิ่มเติมเพียงความร่วมมือในการใช้

ยาลดลงเป็นร้อยละ 50 พบว่าค่า ICER สูงขึ้น ความคุ้มค่าลดลง แต่ยายังมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เหมือนเดิม

ภาระงบประมาณในมุมมองของผู้จ่ายเงินเมื่อเริ่มให้ยาที่ยาเริ่มมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์คือที่อายุ 65 ปี BMD T-score ≤ -2.5 ให้ยาเป็นเวลา 5 ปี พบว่างบประมาณสูงถึงเฉลี่ยปีละ 15,964 ล้านบาท แต่หากค่ายาลดลงและ/หรือให้ยาที่อายุมากขึ้นจากการศึกษาพบว่าที่อายุ 70 ปีขึ้นไปยาจะมีความคุ้มค่ามากที่สุดและ/หรือให้ยาในผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักสูงๆ ภาระงบประมาณจะลดลงได้มากซึ่งจะทำให้งบประมาณอยู่ในกรอบที่ผู้จ่ายเงินสามารถจ่ายได้ เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่ายและเกิดความยั่งยืนของระบบบริการสุขภาพต่อไป อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้รวมค่าใช้จ่ายในการคัดกรองผู้ป่วย แต่สามารถประมาณการณ์ค่าใช้จ่ายในการคัดกรองได้จากอุบัติการณ์การเกิดโรคกระดูกพรุนและประชากรหญิงไทย

ข้อจำกัดของการศึกษา

1. ข้อมูลตัวแปรที่ไม่มีในประเทศไทยจึงใช้ข้อมูลของต่างประเทศ ได้แก่ โอกาสการเกิดกระดูกข้อมือหัก โอกาสการเสียชีวิตจากกระดูกสันหลังหัก
2. การศึกษาครั้งนี้มิได้รวมประโยชน์ของยา raloxifene คือลดโอกาสเกิดมะเร็งเต้านมได้ คิดแต่เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาคือ venous thromboembolism (VTE)
3. ขาดข้อมูลตัวแปรค่าอรรถประโยชน์ที่สภาวะทางสุขภาพต่างๆเมื่อเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆของคนไทย จึงใช้ข้อมูลค่า reference ของต่างประเทศมาคำนวณเป็นค่าอรรถประโยชน์ในแต่ละสภาวะทางสุขภาพของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน
4. การคิดค่าใช้จ่ายในงานวิจัยนี้คิดเฉพาะค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย เช่น ค่าอาหาร ค่าเดินทาง และค่าเสียโอกาสในการทำงานของผู้ป่วย ไม่ได้คิดค่าใช้จ่ายของญาติผู้ป่วยหากผู้ที่นำผลไปใช้อาจต้องคำนึงถึงค่าใช้จ่ายส่วนนี้เพิ่มเติม
5. ไม่ได้คิดค่าตรวจความหนาแน่นของกระดูก (DXA) ก่อนเริ่มให้ยาและติดตามผลการรักษาเนื่องจากในการรักษาในแบบจำลองจะให้ยาเป็นระยะเวลา 5 ปี หากเกิดกระดูกหักก็จะยังคงให้ยาต่อโดยไม่ได้เปลี่ยนเป็นยาตัวอื่น หรืออาจติดตามด้วยการวัดค่าทางชีวภาพ (biomarker turnover)
6. ภาระงบประมาณที่ระยะเวลา 5 ปี โดยพิจารณาการให้ยาในกลุ่มที่มีความเสี่ยงคือค่าโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปี (FRAX) ใช้เกณฑ์เดียวกับของประเทศสหรัฐอเมริกาที่โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกสะโพกหักที่ระยะเวลา 10 ปีและโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญหักที่ระยะเวลา 10 ปี มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 และ 20 ตามลำดับที่เริ่มมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในประเทศสหรัฐอเมริกา เนื่องจากมีข้อมูลร้อยละประชากรกลุ่มดังกล่าวในประเทศไทย

การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในสถานที่ที่อื่น

การวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ของการรักษาด้วยยา bisphosphonate นี้นำข้อมูลด้านประสิทธิผลของยามาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมาน โอกาส

การเกิดกระดูกหักได้จากข้อมูลโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปีจากค่า FRAX ของคนไทย ต้นทุนตรงด้านการแพทย์ในการรักษากระดูกหักได้มาจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) และสำนักงานกลางสารสนเทศบริการสุขภาพ (สกส.) เป็นข้อมูลที่สามารถใช้เป็นตัวแทนระดับประเทศได้ดี สามาถนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ได้ แต่มีข้อควรระวังคือต้องพิจารณาถึงค่าตัวแปรที่ทำให้ผลการศึกษาเปลี่ยนแปลงไปได้มาก ได้แก่ ราคายา ณ ปัจจุบันที่นำมาพิจารณา สัดส่วนกระดูกสันหักชนิดที่ไม่แสดงอาการ (morphometric vertebral fracture) เป็นการศึกษาในประชากรไม่มาก ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับทางการแพทย์ ได้แก่ ชั่วโมงการดูแลผู้ป่วยอย่างไม่เป็นทางการ ค่าจ้างผู้ดูแลรายเดือน ค่าอุปกรณ์การแพทย์และค่าปรับปรุงบ้าน ได้จากการเก็บข้อมูลในประชากรจำนวนน้อยและนำข้อมูลมาวิเคราะห์ bootstrapping ข้อมูลนี้จึงไม่เป็นตัวแทนประเทศที่ดี ต้องระมัดระวังในการนำค่าตัวแปรนี้มาพิจารณาต้นทุนอรรถประโยชน์เพราะอาจส่งผลให้ผลลัพธ์เปลี่ยนแปลงไป

การวิเคราะห์ต้นทุน อรรถประโยชน์ของการรักษาด้วยยา bisphosphonate นี้สามารถนำไปใช้ในการพิจารณายาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติได้ แม้ว่าตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองส่วนใหญ่จะใช้ข้อมูลจากงานวิจัยต่างประเทศ แต่ค่าที่วิเคราะห์ได้เมื่อทำการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแล้วมีความชัดเจนเปลี่ยนแปลงไม่มาก สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบในการพิจารณายาดังกล่าวเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ นอกเหนือจากเรื่องประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา เพราะการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จะเป็นเครื่องมือที่สำคัญสำหรับผู้บริหารสาธารณสุขในการใช้งบประมาณอย่างมีประสิทธิภาพ

ผลกระทบต่อบริการสุขภาพ

หากมีการพิจารณานำยา bisphosphonates เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติจะก่อให้เกิดประโยชน์กับผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน ยาสามารถทำให้ผู้ป่วยมีปีชีวิตและปีสุขภาวะเพิ่มขึ้นแต่จากผลการวิเคราะห์พบว่า ความคุ้มค่าของการยา bisphosphonate ควรกำหนดกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป และมีค่า BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 ให้ยาเป็นระยะเวลา 5 ปี ผลของยาอยู่ได้อีก 5 ปี ซึ่งจะให้ผลลัพธ์ทางสุขภาพที่ได้ทำให้ผู้ป่วยมีปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตามภาระงบประมาณที่สูงอาจส่งผลกระทบต่อบริการสุขภาพได้ อาจมีการกำหนดกลุ่มประชากรด้วยวิธีอื่นเพิ่มเติม ได้แก่ พิจารณาเพื่อการต่อรองราคาของยาในกลุ่ม bisphosphonates หรือ กำหนดกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักสูง

ช่องว่างขององค์ความรู้และงานวิจัยในอนาคต

งานวิจัยนี้เป็นการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์เพื่อประเมินความคุ้มค่าของการรักษาทางการแพทย์ ที่ต้องใช้ตัวแปรหลายชนิดที่สำคัญคือข้อมูลทางระบาดวิทยาด้านความชุกและอุบัติการณ์ของการเกิดโรคกระดูกพรุนและสถานะทางสุขภาพได้แก่ การเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งต่างๆ ควรเป็นข้อมูลที่มีการแบ่งกลุ่มชัดเจนตามช่วงอายุหรือค่า BMD T-score ซึ่งเป็นค่าที่ช่วยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่แสดงถึงโอกาสในการเกิดกระดูกหักได้และเป็นข้อมูลที่ทันสมัยก็จะเป็นประโยชน์ต่อการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในการจำลองสถานการณ์ให้มีความใกล้เคียงสภาวะความเป็นจริงมากที่สุด ผลการศึกษาก็จะมีความน่าเชื่อถือและสามารถนำไปใช้ให้เกิดประโยชน์ต่อประเทศได้

ยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามการศึกษาในครั้งนี้ใช้ข้อมูลในประเทศไทยเป็นหลักหากไม่มีก็จะใช้ข้อมูลของประเทศในแถบเอเชีย

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

แม้ว่าการให้ยากลุ่ม bisphosphonates ร่วมกับแคลเซียมและวิตามินดี จะมีความคุ้มค่าเมื่อให้ยาที่อายุ 65 ปีขึ้นไปที่ค่า BMD T-score น้อยกว่าหรือเท่ากับ -2.5 เพื่อป้องกันกระดูกหักในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุนและไม่มีประวัติกระดูกหัก แต่ความชุกและอุบัติการณ์เกิดโรคกระดูกพรุนมีจำนวนสูง ประกอบกับกลุ่มวัยสูงอายุมีจำนวนเพิ่มขึ้น ทำให้ภาระงบประมาณในการรักษาสูง ข้อเสนอแนะที่สำคัญคือ 1) การปรับลดราคายาโดยแต่ละบริษัทที่ยามีคุณภาพสามารถแข่งขันราคากันได้เนื่องจากการศึกษาวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์พบว่าราคายา alendronate ต่ำสุดที่ 52 บาททำให้ cost saving ได้ในมุมมองทางสังคม 2) การให้ยาในผู้ป่วยที่อายุสูงขึ้น พบว่าที่อายุ 70 ปีขึ้นยามีความคุ้มค่ามากที่สุด 3) การให้ยาเฉพาะผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีความเสี่ยงสูง เช่น การใช้เกณฑ์โอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักที่ระยะเวลา 10 ปี (FRAX) ที่กระดูกสะโพกหรือกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญ มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 และร้อยละ 20 ตามลำดับ หรือการใช้เกณฑ์อื่นเพิ่มเติมตามแนวทางต่างประเทศ เช่น ค่า FRAX ตามที่กำหนดร่วมกับ พ่อแม่เคยมีประวัติกระดูกสะโพกหัก มีประวัติกระดูกหัก ใช้ยาคอร์ติคอสเตียรอยด์ร่วมด้วยเป็นต้น ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคกระดูกพรุนจะมีบทบาทในการกำหนดเหล่านี้ได้ ซึ่งจากการคิดภาระงบประมาณระยะเวลา 5 ปีจะทำให้งบประมาณลดลงอย่างมาก ซึ่งอาจจะทำให้งบประมาณที่มีอยู่อย่างจำกัดสามารถสนับสนุนการให้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งก็จะเกิดประโยชน์ต่อประชาชนอย่างมาก

มหาวิทยาลัยศิลปากร

รายการอ้างอิง

1. International Osteoporosis Foundation, *THE ASIA-PACIFIC REGIONAL AUDIT.* 2013.
2. World Health Organization. *Osteoporosis*. 2015 [cited 17 September 2015]; Available from: http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/.
3. International Osteoporosis Foundation. *Osteoporotic fracture*. 2015 [cited 17 Sep 2015; Available from: http://www.iofbonehealth.org/what-is-osteoporosis.
4. Iki M, et al., *Epidemiology of osteoporosis in Japan.* Clin Calcium, 2012. 22(6): p. 797-803.
5. Saengsuda S, *Prevalence of Osteoporosis and Osteopenia in Thai Female Patients at Rajavithi Hospital.* Journal of Health Science, 2013. 22: p. 242-250.
6. Limpaphayom KK, et al., *Prevalence of osteopenia and osteoporosis in Thai women.* Menopause, 2001. 8(1): p. 65-69.
7. American association of clinical endodrinologists (AACE), *American association of clinical endodrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnos and treatment of posemenopasal osteoporosis.* Endocrine practice, 2010. 16(Suppl3): p. 1-37.
8. Dhanwal, D.K., et al., *Epidemiology of hip fracture: Worldwide geographic variation.* Indian J Orthop, 2011. 45(1): p. 15-22.
9. Wongtriratanachai P, et al., *Increasing Incidence of Hip Fracture in Chiang Mai, Thailand.* Journal of Clinical Densitometry, 2013. 16(3): p. 347-352.
10. International Osteoporosis Foundation. *Epidemiology*. 2015 13 Feb 2016]; Available from: http://www.iofbonehealth.org/epidemiology.
11. National Osteoporosis Foundation, *CLINICIAN'S GUIDE TO PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS*. 2014.
12. Burge R, et al., *Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025.* J Bone Miner Res, 2007. Mar;22(3): p. 465-475.
13. International Osteoporosis Foundation. *FRACTURE RATES IN THAILAND*. 2013; Available from: http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/media/PDFs/Regional%20Audits/2013-Asia_Pacific_Audit-Thailand_0_0.pdf.

14. Pongchaiyakul C, Songpattanasilp T, and Taechakraichana N, *Burden of Osteoporosis in Thailand.* J Med Assoc Thai, 2008. 91(2): p. 261-267.
15. Maleewong A, et al., *Economic evaluation on screening strategies and treatment option for osteoporosis* 2007: HITAP.
16. Si L, et al., *A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life for osteoporosis-related conditions.* Osteoporosis Int, 2014. 25(8): p. 1987-1997.
17. Osteoporosis Foundation of Thailand, *Practice Guideline for Osteoporosis Complete Version 2010*. 2553.
18. National Osteoporosis Foundation. *Making a Diagnosis*. 2015 29 Sep 2015]; Available from: http://nof.org/articles/8.
19. World Health Organization, *WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level*. 2004.
20. Kingkeaw P, *Economic evaluation of screening and treatment options for postmenopausal osteoporosis*. 2013: Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP).
21. National Institute for Health and Care Excellence(NICE), *Osteoporosis overview*. 2014, NICE pathway.
22. International osteoporosis Foundation(IOF). *Treating Osteoporosis*. 2015 [cited 14 Feb 2016; Available from: http://www.iofbonehealth.org/treating-osteoporosis.
23. Borgström F, et al., *The cost-effectiveness of risedronate in the UK for the management of osteoporosis using the FRAX.* Osteoporos Int,, 2010. 21: p. 495-505.
24. Kanis JA, et al., *The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis.* Bone, 2008. 42(2008): p. 4-15.
25. Pharm AN, et al., *Cost-Efffectiveness of oral bisphosphonates for osteoporosis at different ages and levels of life expectancy.* JAGS, 2011. 59: p. 1642-1649.
26. Chaiyasong S, et al., *Cost-Effective of Alendronate and Risedronate for Primary Prevention of Fractures in Postmenopausal Women.* IJPS, 2556. 9(2): p. 23-36.
27. Gedmintas L, Solomon DH, and SKim SC, *Bisphosphonates and Risk of Subtrochanteric,Femoral Shaft and Atypical Femur Fracture: A systematic Review and Meta-Analysis.* Journal of Bone and Mineral Research, 2013. 28(8): p. 1729-1737.

28. Liu L, et al., *Association between alendronate and atypical femur fracture:a meta-analysis.* Endocrine connections, 2015. 4: p. 58-64.
29. Park-Wyllie LY, et al., *Bisphosphonate Use of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women.* JAMA, 2011. 305(8): p. 783-789.
30. U.S.FDA, *BISPHOSPHONATES : Recent Reminder from U.S.FDA*. 2010.
31. Malden N and Lopes V, *An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence.* J Bone Miner Metab, 2012. 30(2): p. 171-182.
32. Connor EB, et al., *Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women.* N Engl J Med 2006. 355: p. 125-137.
33. Cuzick, J. and Sestak I, *Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data.* Lancet, 2013. 381(9880): p. 1827-1834.
34. Bolland MJ and Grey A, *A comparison of adverse event and fracture efficacy data for strontium ranelate in regulatory documents and the publication record.* BMJ open, 2014. 4: p. 1-8.
35. Pongchaiyakul C, *Osteoporosis Book 1*. 2552, Bangkok: Holistic publishing.
36. International Osteoporosis Foundation. *Pathophysiology: Biological causes of osteoporosis*. 2015 2016 June 17; Available from: https://www.iofbonehealth.org/pathophysiology-biological-causes-osteoporosis.
37. International Osteoporosis Foundation. *Who's at risk?* . 2016 2016 June 26; Available from: https://www.iofbonehealth.org/whos-risk.
38. National Institutes of Health. *Diagnosis Osteoporosis,*. 2013 13 Sep 2015]; Available from: http://nihseniorhealth.gov/osteoporosis/warningsignsanddiagnosis/01.html.
39. Kanis JA, et al., *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopasul women.* Osteoporos Int, 2012.
40. Maker P, et al., *Cost-effective osteoporosis treatment thresholds in Greece.* Osteoporos Int, 2015. 26(7): p. 1949-1957.
41. Lippuner K, et al., *Cost-effective intervention threshold against osteoporotic fractures based on FRAX in Switzerland.* Osteoporos Int, 2012. 23: p. 2579-2589.
42. Pongchaiyakul C, *Osteoporosis Book 2*. 2552, Holistic publishing: Bangkok.

43. Food and Drug Administration Thailand(FDA), *Dietary Reference Intake (DRI).* Thai Journal of Parental and Enteral Nutrition, 2549. 17(2): p. 82.
44. National Institute for Health. *Calcium dietary supplement fact sheet*. 2016 2016 June 26]; Available from: https://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-HealthProfessional/.
45. Green, W., *Denosumab (Prolia) Injection.A New Approach to the Treatment of Women With Postmenopausal Osteoporosis.* Pharmacy and therapeutics, 2010. 35(10): p. 553-559.
46. Kanis JA, et al., *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopasul women.* Osteoporos Int, 2008. 19(4 (April)): p. 399-428.
47. Subcommittee on Development National List of Essential Medicines, *Health Technology Assessment guide for Thailand*. 2012, The graffic system company Chulalongkorn University Bookshop, Bangkok.
48. Hiligsmann M, et al., *A systematic review of cost-effectiveness analyses of drugs for postmenopausal osteoporosis.* PharmacoEconomics, 2015. 33: p. 205-224.
49. Rizzoli R, *Bisphosphonates for post-menopausal osteoporosis: are they all the same.* Q J Med 2011. 104(January): p. 281-300.
50. Black DM, et al., *Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial.* JAMA, 2006. 296(24): p. 2927-2938.
51. Fraser LA, et al., *Fracture risk associated with continuation versus discontinuation of bisphosphonates after 5 years of therapy in patients with primary osteoporosis: a systematic review and meta-analysis.* Therapeutics and Clinical Risk Management, 2011. 7: p. 157-166.
52. Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP). *Standars cost list fo health technology assessment*. 2009 [cited 29 February 2016; Available from: http://www.hitap.net/costingmenu/.
53. Ström O, et al., *FRAX® and its applications in health economics—Cost-effectiveness and intervention thresholds using bazedoxifene in a Swedish setting as an example.* Bone, 2010. 47(2): p. 430-437.
54. Jitapunkul S, et al., *Incidence of vertebral fractures in Thai women and men: a prospective population-based study.* Geriatr Gerontol Int, 2008. 8(4): p. 251-258.
55. Hagino H, et al., *Changing incidence of hip distal radius and proximal*

humerus fractures in Tottori Prefecture Japan. Bone, 1999. 24(3): p. 265-270.

56. Vaseenon T, et al., *Long-term mortality after osteoporotic hip fracture in Chiang Mai, Thailand.* J Clin Densitom, 2010. 13(1): p. 63-67.
57. lee YK, et al., *Mortality after vertebral fracture in Korea: analysis of the National Claim Registry.* Osteoporosis Int, 2012. 23(7): p. 1859-65.
58. Sinsawad S, *SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF EFFICACY AND SAFETY OF NON-BISPHOSPHONATE FOR THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN*, in *social and administrative pharmacy*. 2560, Silpakorn University.
59. McClung MR, et al., *Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopasual osteoporosis.* Journal of Bone and Mineral Research, 2012. 27(1): p. 211-218.
60. Tadous M, et al., *Comparative gastrointestinal safety of bisphosphonates in primary osteoporosis: network mata-analysis.* Osteoporos Int, 2014. 25(1225-1235).
61. Zhou M, et al., *Upper gastrointestinal safety and tolerability of oral alendronate: A meta-analysis.* EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 11, 2016. 11: p. 289-296.
62. Dell, R.M., et al., *Incidence of Atypical Nontraumatic Diaphyseal Fractures of the Femur.* Journal of Bone and Mineral Research, 2012. 27(12): p. 2554-2550.
63. Fellow JL, et al., *ONJ in two dental practice-based research network regions.* J Dent Res, 2011. 90(4): p. 433-438.
64. Papapoulos S, et al., *The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis:results from the FREEDOM Extension study.* Osteoporosis Int, 2015. 26: p. 2773-2783.
65. Adomaityte J, Farooq M, and Qayyum R, *Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women: A meta-analysis.* Thromb Haemost, 2008. Feb;99(2): p. 338-42.
66. European Medicines Agency. *Assessment Report-Periodic safety update report*. 2013 [cited 2016 April 21; Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_.
67. Peasgood T, et al., *An updated systematic review of health state utility values for osteoporosis related conditions.* Osteoporos Int, 2009. Jun;20(6): p. 853-68.

68. Kimman M, et al., *Validity of the Thai EQ-5D in an occupational population in Thailand.* Qual Life Res, 2012. 25.
69. Hiligsmann M, et al., *Utility Values Associated with Osteoporotic Fracture: A Systematic Review of the Literature* Calcit Tissue Int, 2008. 82: p. 288-292.
70. Ektrom W, et al., *Quality of life after a subtrochanteric fracture a prospective cohort study on 87* Injury, Int.J. Care Injured, 2009. 40(2009): p. 371-376.
71. Miksad RA, et al., *Quality of life implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw.* The Oncologist, 2011. 16: p. 121-132.
72. Hiligsmann M, Sedrine WB, and Reginster JY, *Cost-Effectiveness of Bazedoxifene compared with raloxifene in the treatment of postmenopausal osteoporotic women.* Bone and mineral research, 2013. 28(4): p. 807-815.
73. Kim K, et al., *Comparative cost-effectiveness of bazedoxifene and raloxifene in the treatment of postmenopausal osteoporosis in Europe, using the FRAX algorithm.* Osteoporos Int, 2014. 25(2014): p. 325-337.
74. Drug Medical Supply Information Center (DMSIC), *Prices of drugs and medical devices.* 2001.
75. Pongchaiyakul C, et al., *Value and validation of RCOST and TOPE clinical practice guideline for osteoporosis treatment* J Med Assoc Thai, 2012. 95(12): p. 1528-1535.

มหาวิทยาลัยศิลปากร

ภาคผนวก ก
ผลการวิเคราะห์การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการอภิมานประสิทธิผลของยา

ผลการวิเคราะห์การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการอภิมาน

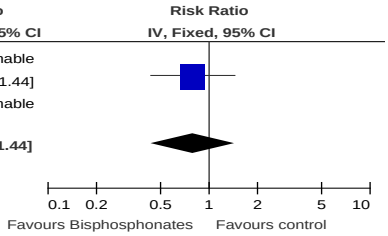
bisphosphonates (alendronate+risedronate)

Outcome: No previous fracture Hip Fracture

Study or Subgroup	Bisphosphonates Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio IV, Fixed, 95% CI
Ascott Evans 2003	0	95	0	49		Not estimable
Cummings 1998	19	2214	24	2218	100.0%	0.79 [0.44, 1.44]
Mortenson 1998	0	37	0	36		Not estimable
Total (95% CI)		**2346**		**2303**	**100.0%**	**0.79 [0.44, 1.44]**
Total events	19		24			

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Z = 0.76 (P = 0.45)

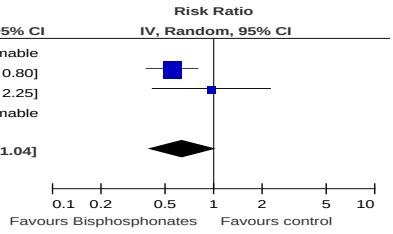


Outcome: No previous fracture Vertebral Fracture

Study or Subgroup	Bisphosphonates Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
Ascott Evans 2003	0	95	0	49		Not estimable
Cummings 1998	43	2214	78	2218	73.6%	0.55 [0.38, 0.80]
Hooper 2005	10	129	10	125	26.4%	0.97 [0.42, 2.25]
Mortenson 1998	0	37	0	36		Not estimable
Total (95% CI)		**2475**		**2428**	**100.0%**	**0.64 [0.39, 1.04]**
Total events	53		88			

Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 1.44, df = 1 (P = 0.23); I² = 31%

Test for overall effect: Z = 1.80 (P = 0.07)

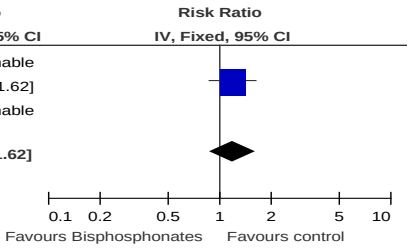


Outcome: No previous fracture Wrist Fracture

Study or Subgroup	Bisphosphonates Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio IV, Fixed, 95% CI
Ascott Evans 2003	0	95	0	49		Not estimable
Cummings 1998	83	2214	70	2218	100.0%	1.19 [0.87, 1.62]
Mortenson 1998	0	37	0	36		Not estimable
Total (95% CI)		**2346**		**2303**	**100.0%**	**1.19 [0.87, 1.62]**
Total events	83		70			

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Z = 1.08 (P = 0.28)

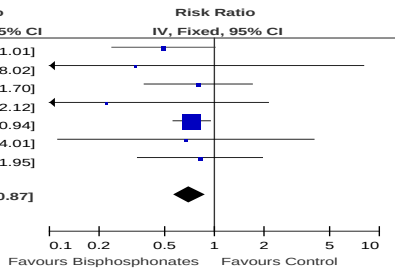


Outcome: Previous fracture Hip Fracture

Study or Subgroup	Bisphosphonates Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio IV, Fixed, 95% CI
Black DM 1996	11	1022	22	1005	9.4%	0.49 [0.24, 1.01]
Greenspan 1998	0	60	1	60	0.5%	0.33 [0.01, 8.02]
Harris ST 1999	12	821	15	820	8.5%	0.80 [0.38, 1.70]
Liberman 1995	1	597	3	397	0.9%	0.22 [0.02, 2.12]
McClung 2001	137	6197	95	3134	72.7%	0.73 [0.56, 0.94]
Pols 1999	2	950	3	958	1.5%	0.67 [0.11, 4.01]
Register JY 2000	9	407	11	407	6.4%	0.82 [0.34, 1.95]
Total (95% CI)		**10054**		**6781**	**100.0%**	**0.70 [0.56, 0.87]**
Total events	172		150			

Heterogeneity: Chi² = 2.47, df = 6 (P = 0.87); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 3.15 (P = 0.002)

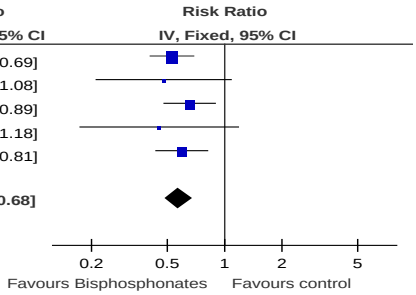


bisphosphonates (alendronate+risedronate) (ต่อ)

Outcome: Previous fracture Vertebral Fracture

Study or Subgroup	Bisphosphonates Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio IV, Fixed, 95% CI
Black DM 1996	78	1022	145	1005	38.5%	0.53 [0.41, 0.69]
Fogelman 2000	8	177	17	180	4.0%	0.48 [0.21, 1.08]
Harris ST 1999	61	821	93	820	27.6%	0.66 [0.48, 0.89]
Liberman 1995	5	199	22	397	2.9%	0.45 [0.17, 1.18]
Register JY 2000	53	407	89	407	27.1%	0.60 [0.44, 0.81]
Total (95% CI)		**2626**		**2809**	**100.0%**	**0.57 [0.49, 0.68]**
Total events	205		366			

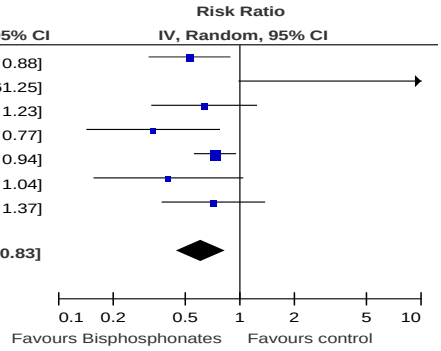
Heterogeneity: Chi² = 1.56, df = 4 (P = 0.82); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 6.71 (P < 0.00001)



Outcome: Previous fracture Wrist Fracture

Study or Subgroup	Bisphosphonates Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
Black DM 1996	22	1022	41	1005	19.4%	0.53 [0.32, 0.88]
Greenspan 1998	3	60	0	164	1.1%	18.93 [0.99, 361.25]
Harris ST 1999	14	821	22	820	14.3%	0.64 [0.33, 1.23]
Liberman 1995	8	597	16	397	10.3%	0.33 [0.14, 0.77]
McClung 2001	137	6197	95	3134	31.7%	0.73 [0.56, 0.94]
Pols 1999	6	950	15	958	8.6%	0.40 [0.16, 1.04]
Register JY 2000	15	407	21	407	14.7%	0.71 [0.37, 1.37]
Total (95% CI)		**10054**		**6885**	**100.0%**	**0.61 [0.45, 0.83]**
Total events	205		210			

Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 9.95, df = 6 (P = 0.13); I² = 40%
Test for overall effect: Z = 3.13 (P = 0.002)

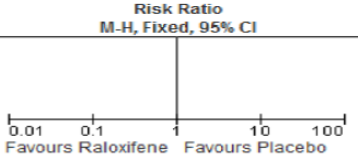


raloxifene

Outcome: Hip Fracture

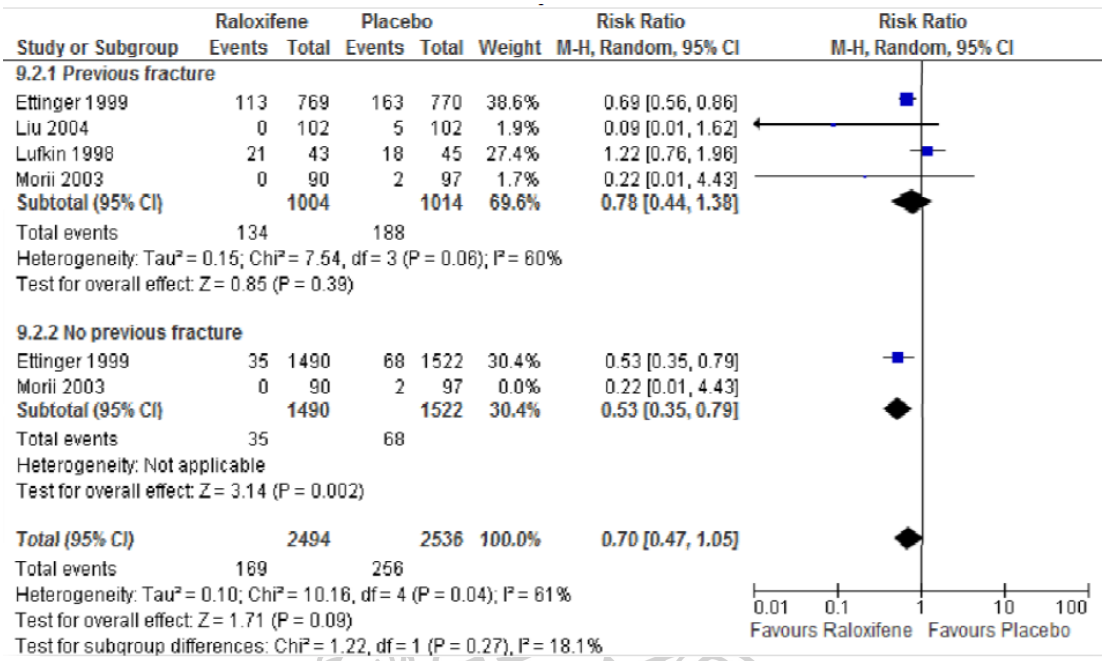
Study or Subgroup	Raloxifene Events	Total	Placebo Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Lufkin 1998	0	43	0	45		Not estimable
Total (95% CI)		**43**		**45**		**Not estimable**
Total events	0		0			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Not applicable



raloxifene (ต่อ)

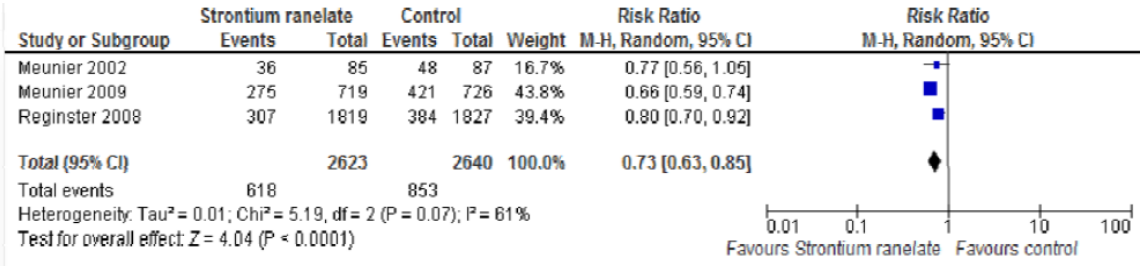
Outcome: Vertebral Fracture



strontium ranelate

Outcome: Hip Fracture

Outcome: Vertebral Fracture



Outcome: Wrist Fracture

มหาวิทยาลัยศิลปากร

ภาคผนวก ข

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของยา denosumab

(ยารักษาโรคกระดูกพรุนที่ไม่ใช่กลุ่ม bisphosphonates)

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของยา denosumab
(ยารักษาโรคกระดูกพรุนที่ไม่ใช่กลุ่ม bisphosphonates)

ฐานข้อมูล

ฐานข้อมูลภาษาอังกฤษ ได้แก่ Medline และ The Cochrane Library

เกณฑ์คัดเลือกงานวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า (Inclusion criteria)

1. เป็นงานวิจัยชนิด Randomized Controlled Trial
2. เป็นงานวิจัยที่มีนิพนธ์ต้นฉบับเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ
3. เป็นงานวิจัยที่ทำการศึกษาในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีภาวะกระดูกพรุน
4. ยาที่ใช้ในกลุ่มทดลอง (intervention) ได้แก่ยา denosumab, raloxifene, teriparatide, tibolone และ strontium ranelate
5. ยาที่ใช้ในกลุ่มควบคุม คือ แคลเซียมและวิตามินดี และ/หรือ ยาหลอก
6. วัดผลลัพธ์ของการศึกษาเป็น การวัดการหักของกระดูก และ/หรือการวัดความหนาแน่นของกระดูกที่เปลี่ยนแปลงบริเวณต่างๆ เช่น กระดูกสะโพก กระดูกสันหลัง และกระดูกข้อมือ และ/หรือวัดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

1. เป็นบทบรรณาธิการ จดหมายข่าว
2. เป็นงานวิจัยที่ประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยา denosumab, raloxifene, teriparatide, tibolone และ strontium ranelate ในการรักษาโรคกระดูกพรุน
3. ไม่สามารถเข้าถึงรายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ได้

การคัดเลือกและประเมินคุณภาพของงานวิจัย

รายงานวิจัยที่สืบค้นได้จะถูกคัดเลือกและประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยผู้ประเมิน 2 คน ซึ่งเป็นอิสระต่อกัน หากผลการประเมินไม่ตรงกันจะใช้ผู้ประเมินคนที่ 3 เพื่อหาข้อสรุป งานวิจัยที่ถูกคัดเลือกนั้นจะถูกประเมินคุณภาพโดยใช้เกณฑ์ของ Maastricht Amsterdam scale ซึ่งประกอบไปด้วย 11 หัวข้อในการประเมินความถูกต้องภายใน (internal validity) ของงานวิจัย งานวิจัยที่ได้ 6 คะแนนขึ้นไปถือว่าเป็นงานวิจัยที่มีคุณภาพสูงมีความเสี่ยงที่จะเกิดอคติต่ำ

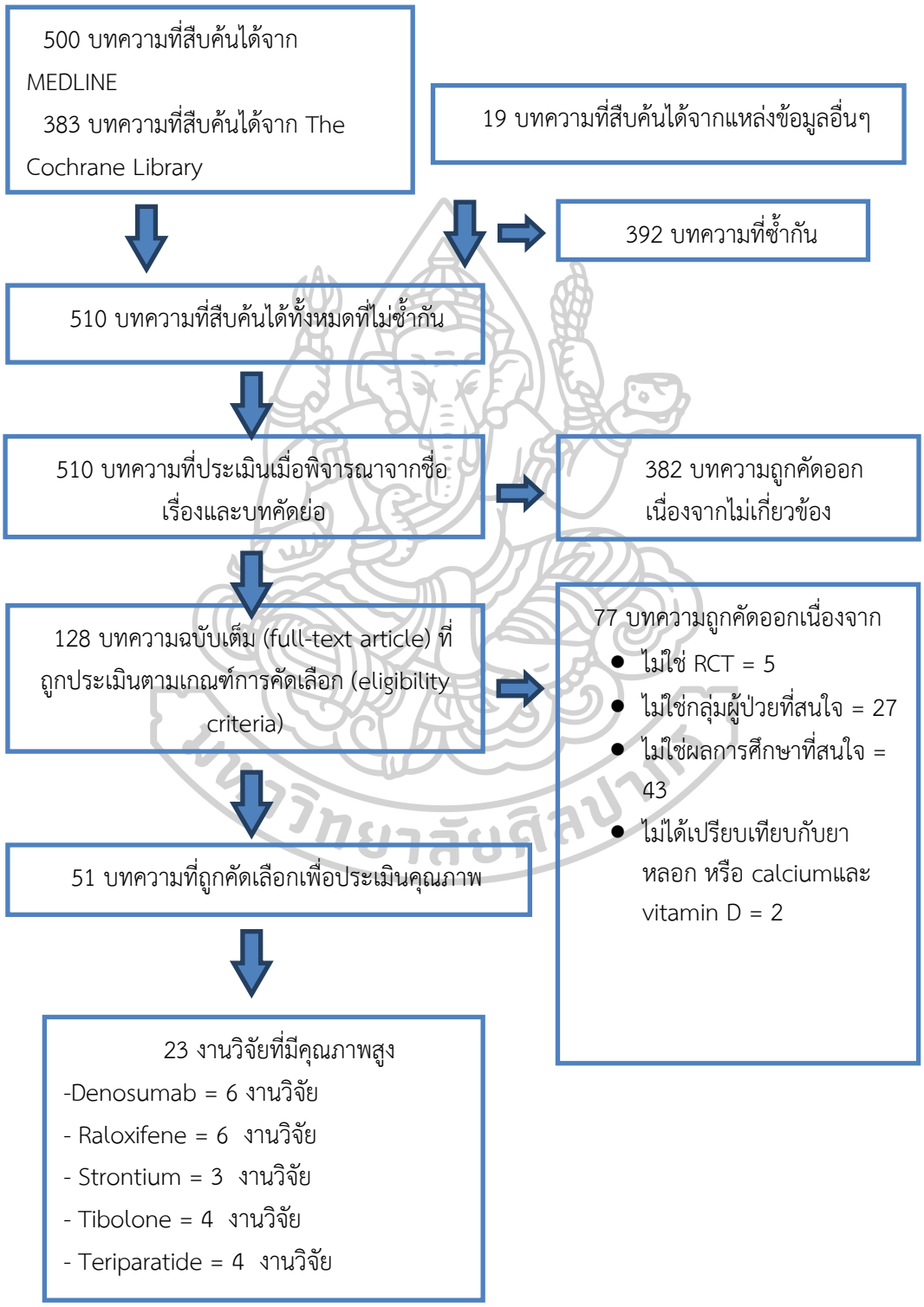
ผลการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเลคทรอนิกส์

ฐานข้อมูล	คำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้น	จำนวน
1. Medline	Search ((((("Osteoporosis"[Mesh]) OR "Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh]) OR "Fractures, Bone"[Mesh])) AND "ชื่อยาแต่ละรายการ") Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Humans; English	500 บทความ
2. The Cochrane Library	Search ((((("Osteoporosis"[Mesh]) OR "Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh]) OR "Fractures, Bone"[Mesh])) AND "ชื่อยาแต่ละรายการ") Filters: trials	383 บทความ

การศึกษาทั้งหมดที่รวบรวมได้จากทุกแหล่งข้อมูล คือ 902 บทความ ซึ่งเมื่อตัดบทความที่ซ้ำกันออกโดยใช้โปรแกรม Endnote X7 พบบทความที่ถูกคัดออกเนื่องจากบทความมีความซ้ำซ้อนกันจำนวน 392 บทความ เหลือเป็นบทความที่สืบค้นได้โดยไม่ซ้ำกันจำนวน 510 บทความ จากนั้นจึงนำ 510 บทความมาคัดกรองด้วยการพิจารณาจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อ พบบทความที่ถูกคัดออกเนื่องจากไม่เกี่ยวข้องกับวัตถุประสงค์ของการศึกษาจำนวน 382 บทความ เหลือเป็นบทความที่ถูกนำไปสืบค้นหาบทความฉบับเต็ม (full-text article) และพิจารณาตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้า (inclusion criteria) จำนวน 128 บทความ ได้เป็นบทความที่ถูกนำมาประเมินคุณภาพงานวิจัย จำนวน 51 บทความ และเป็นบทความที่ถูกคัดออกจำนวน 77 บทความ โดยถูกคัดออกเนื่องจากไม่ตรงกับเกณฑ์การคัดเลือกเข้า คือ ไม่ใช่การศึกษารูปแบบ Randomized Controlled Trial (RCT) จำนวน 5 บทความ ไม่ใช่กลุ่มตัวอย่างที่สนใจ จำนวน 27 บทความ ไม่ใช่ผลการศึกษาที่สนใจ จำนวน 43 บทความ และไม่ได้เปรียบเทียบกับยาหลอก หรือแคลเซียมและวิตามินดี จำนวน 2 บทความ จาก 51 บทความที่ถูกนำมาประเมินคุณภาพงานวิจัย มีบทความที่มีคะแนนคุณภาพงานวิจัยต่ำ (low quality) จำนวน 5 บทความ และบทความที่มีคะแนนคุณภาพงานวิจัยสูง (high quality) จำนวน 46 บทความ ทั้งนี้งานวิจัยคุณภาพสูง จำนวน 46 บทความ นับเป็นงานวิจัยได้จำนวน 23 งานวิจัย โดยเป็นงานวิจัยในยา denosumab จำนวน 6 งานวิจัย งานวิจัยในยา raloxifene 6 งานวิจัย งานวิจัยในยา strontium ranelate 3 งานวิจัย งานวิจัยในยา tibolone 4 งานวิจัย และงานวิจัยในยา teriparatide 4 งานวิจัย

ทั้งนี้ขั้นตอนต่างๆที่แสดงผลการสืบค้นและการคัดกรองบทความ ตั้งแต่เริ่มการสืบค้นจนได้งานวิจัยที่เข้าสู่ขั้นตอน meta-analysis สามารถสรุปได้ดังแผนภาพ

ภาพขั้นตอนการคัดกรองวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ



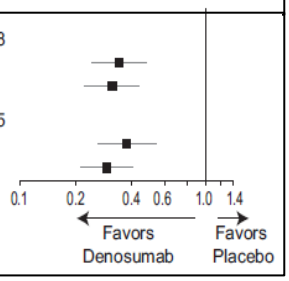
งานวิจัยของยา denosumab ที่มีการรายงานผลเป็นอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักมีจำนวนทั้งสิ้น 4 งานวิจัย (8 บทความ) โดยเป็นงานวิจัยคุณภาพสูง 3 งานวิจัยและงานวิจัยคุณภาพต่ำ 1 งานวิจัย ประกอบด้วย งานวิจัย McClung 2012, Bone 2008, Cummings 2009 และ Nakamura 2014 ซึ่ง McClung 2012 เป็นการศึกษาเดียวที่รายงานสามารถจำแนกผลลัพธ์เป็น การป้องกันการเกิดกระดูกหัก (primary prevention) และการป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ (secondary prevention) ทั้งการเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง (vertebral fracture) และตำแหน่งที่ไม่ใช่กระดูกสันหลัง (non-vertebral fracture) และศึกษาในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ดังนั้นการศึกษานี้จึงใช้ข้อมูลประสิทธิผลของยา denosumab ของ McClung MR 2012

ผลการศึกษาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

การศึกษาของ McClung MR 2012 ประชากรเพศหญิงอายุ 60-69 ปีมี BMD T-score น้อยกว่า -2.5 ในการศึกษา FREEDOM randomized, double-blind, placebo-control phase 3 แบ่งประชากรแบบสุ่มเป็น 2 กลุ่ม 1.ได้รับยา denosumab 60 mg ทุก 6 เดือน จำนวน 3,902 คน 2. ได้รับยาหลอก จำนวน 3,906 คน เป็นเวลา 3 ปี โดยทั้ง 2 กลุ่มได้รับแคลเซียม มากกว่าหรือเท่ากับ 1 g และวิตามินดี มากกว่าหรือเทากับ 400 IU อย่างเพียงพอต่อวัน ผลการศึกษาแสดงดังตารางดังนี้

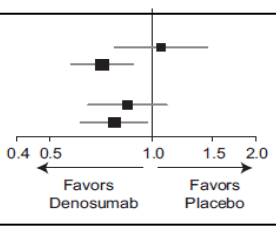
Outcome: Vertebral Fracture

Subgroup	Placebo (N = 3906) % (n/N)	Denosumab (N = 3902) % (n/N)	Risk Ratio (95% CI)	Interaction *P* value
Prevalent vertebral fracture				0.9248
Yes	13.6% (116/853)	4.6% (41/883)	0.34 (0.24, 0.48)	
No	5.2% (143/2727)	1.7% (45/2727)	0.31 (0.22, 0.44)	
Prior nonvertebral fracture				0.3545
Yes	9.4% (105/1118)	3.5% (39/1101)	0.38 (0.26, 0.54)	
No	6.2% (159/2568)	1.8% (47/2599)	0.29 (0.21, 0.40)	



Outcome: Non-Vertebral Fracture

Subgroup	Placebo (N = 3906) % (n/N)	Denosumab (N = 3902) % (n/N)	Hazard Ratio (95% CI)	Interaction *P* value
Prevalent vertebral fracture				0.0377
Yes	9.2% (77/915)	9.6% (84/929)	1.06 (0.78, 1.44)	
No	7.7% (209/2854)	5.7% (151/2864)	0.71 (0.58, 0.88)	
Prior nonvertebral fracture				0.6052
Yes	11.2% (121/1177)	9.4% (103/1163)	0.84 (0.65, 1.09)	
No	6.6% (172/2724)	5.3% (135/2737)	0.77 (0.62, 0.97)	



ประสิทธิภาพของยา denosumab สรุปได้ดังตารางนี้

Effect of denosumab	Risk Ratio (95%CI)
ประสิทธิภาพในการป้องกันกระดูกสันหลังหัก	
- ผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน	0.29 (0.21, 0.40)
- ผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน	0.34 (0.24, 0.48)
ประสิทธิภาพในการป้องกันกระดูกที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังหัก	
- ผู้ที่ไม่เคยมีกระดูกหักมาก่อน	0.71 (0.58, 0.88)
- ผู้ที่เคยมีกระดูกหักมาก่อน	0.84 (0.65, 1.09)

ภาคผนวก ค

ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยในตามรหัส ICD-10

กระดูกหักที่ตำแหน่งกระดูกสะโพก, กระดูกสันหลัง, กระดูกข้อมือ, AFF, ONJ และ VTE

ต้นทุนการรักษาผู้ป่วยในตามรหัส ICD-10
กระดูกหักที่ตำแหน่งกระดูกสะโพก, กระดูกสันหลัง, กระดูกข้อมือ, AFF, ONJ และ VTE

โรค	รหัส ICD-10	ความหมายของรหัส ICD-10
กระดูกสะโพกหัก	S72	S72 Fracture of femur
กระดูกสันหลังหัก	S32	S32 Fracture of lumbar spine and pelvis
กระดูกข้อมือหัก	S62	S62 Fracture at wrist and hand level
Atypical Femoral Fracture (AFF)	S72.2 S72.3	S72.2 Subtrochanteric fracture of femur S72.3 Fracture of shaft of femur
Osteonecrosis of the jaw (ONJ)	K10.2 M87.180	K10.2 Inflammatory conditions of jaws M87.180 osteonecrosis secondary NEC due to drugs of jaw.
Venous thromboembolism (VTE)	I26 I80.2 I81	I26 Pulmonary embolism I80.2 Phlebitis and thrombophlebitis of other and unspecified deep vessels of lower extremities I81 Portal vein thrombosis

มหาวิทยาลัยศิลปากร

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล Sawinee Chokchalermwong
วัน เดือน ปี เกิด 28 July 1987
สถานที่เกิด Phetchabury